

ANNALES

DE

L'INSTITUT PASTEUR

UN TYPE DE MALADIE A PRÉMUNITION : LE PALUDISME DES PASSEREAUX A *PLASMODIUM RELICTUM*

par Edm. et Ét. SERGENT et A. CATANEL.

(*Institut Pasteur d'Algérie.*)

L'immunité contre les maladies infectieuses, d'après sa définition classique, est une propriété que l'organisme acquiert *après la guérison* (1).

Il en va ainsi, par exemple, dans la rougeole, la variole, la fièvre typhoïde, etc.

Parmi les affections qui, au contraire, ne laissent aucune immunité après la guérison, certaines maladies chroniques confèrent à l'organisme, tant qu'il reste infecté, une résistance marquée aux surinfections. Tels sont le paludisme, la syphilis, la tuberculose, la morve, les brucelloses, les piroplasmoses,

(1) Cf. E. METCHNIKOFF : « L'immunité acquise s'établit à la suite de la guérison spontanée ». (*L'immunité dans les maladies infectieuses*, 1901, p. 10).

J. BORDET : « La condition même de la vaccination est qu'il s'agisse de maladies susceptibles, lorsqu'elles guérissent, de conférer l'état réfractaire ». (*Bactériologie, Parasitologie, Infection et Immunité*, 1927, p. 61 et passim; *Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses*, 1920, p. 72 et sq.).

les bartonelloses, etc. Si l'on inocule au porteur de germes, au stade d'infection latente de l'une de ces maladies, un microbe virulent de même espèce, ce microbe virulent n'ajoute pas son action à celle du microbe latent : « la place reste au premier occupant ». C'est ce qu'on pourrait appeler la *loi du premier occupant*. Pour éviter toute confusion avec l'immunité vraie, nous avons proposé, avec L. Parrot et A. Donatien, en 1924, de désigner cet état de résistance particulier par le terme de *prémunition* (1). Le tableau suivant résume les caractères distinctifs de l'immunité vraie et de la prémunition.

IMMUNITÉ VRAIE	PRÉMUNITION
C'est la résistance qu'un organisme qui a guéri d'une maladie microbienne oppose à des microbes agresseurs de même espèce.	C'est la résistance qu'un organisme atteint d'infection latente oppose à la surinfection par des microbes de même espèce.
Empêche les <i>réinfections</i> après guérison.	N'empêche pas les <i>réinfections</i> après guérison.
	Empêche seulement les <i>surinfections</i> au cours de l'infection (loi du premier occupant).
Survit à la disparition des parasites.	Corrélatrice de la présence visible ou latente des parasites.
S'établit après la guérison.	Cesse à la guérison.
Peut être conférée par des vaccins tués.	Ne peut être conférée que par des virus-vaccins vivants.
S'accompagne de la formation d'anticorps après la guérison. D'où possibilité de la sérothérapie.	Ne forme pas d'anticorps après la guérison. Pas de sérothérapie avec du sérum de guéris.
Conférée par des maladies cycliques.	Conférée par des infections chroniques.

Nous avons donc proposé, avec Parrot et Donatien, le vocabulaire suivant :

(1) De *prémunir*, qui signifie « munir par précaution, fortifier d'avance, mettre en garde contre », conformément à son étymologie : *prae*, auparavant, *munire* (de *moenia* murs de défense). On peut remarquer que les mots *munus*, charge (d'où vient *immunitas*, exemption de charges), et *moenia* (d'où vient *prémunir*), ont sans doute une origine commune (Bréal et Bailly). *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XVII, 9 janvier 1924, p. 37-38 ; *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, t. XVIII, 15 janvier 1925, p. 383-385 ; *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XIX, 7 juillet 1926, p. 532-536 ; *Arch. Institut Pasteur d'Algérie*, t. V, décembre 1927, p. 469-474 ; *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XXII, 11 décembre 1929, p. 887-895 ; *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XXIII, 12 février 1930, p. 173-176 ; *La Presse Médicale*, 2 décembre 1931, p. 1765-1766 ; *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, t. XXVII, 3 novembre 1933, p. 277-280.

Nom d'état.	<i>Immunité.</i> Etat réfractaire post-infectieux.	<i>Prémunition.</i> Etat réfractaire co-infectieux.
Nom d'action	<i>Immunisation</i> (ou vaccination). Acte par lequel on met l'organisme en état de résister à une <i>réinfection</i> , comme s'il s'était guéri d'une atteinte spontanée de la maladie considérée.	<i>Prémunition.</i> Acte par lequel on procure la résistance à la <i>surinfection</i> à la faveur d'une infection chronique provoquée.
	<i>Immuniser.</i> <i>Immunisé.</i> <i>Immunisant.</i>	<i>Prémunir.</i> <i>Prémuni.</i> <i>Prémunissant ou Prémunitif.</i>

En résumé, la prémunition a pour caractères :

La *tolérance* de l'organisme infecté à l'égard du virus infectant (tolérance se manifestant par un état d'*infection latente* chronique, qui n'est pas forcément un état morbide);

La *résistance* de cet organisme infecté à toute contamination nouvelle par le même virus (résistance empêchant les *surinfections* au cours de l'infection latente, mais non pas les *réinfections* après la guérison de l'infection latente).

Les propriétés qui caractérisent la prémunition peuvent être mises en évidence par l'étude du paludisme des passereaux à *Plasmodium relictum* Grassi et Feletti 1891. Nous les passerons en revue d'après les recherches réalisées à Alger depuis trente ans. Nous décrirons d'abord brièvement l'évolution de l'infection plasmodique chez l'oiseau.

ÉVOLUTION DU PALUDISME A « *PLASMODIUM RELICTUM* ».

D'après l'observation de plus de 3.800 sujets, inoculés à Alger depuis trente ans avec la même souche, le paludisme des oiseaux débute par un court accès aigu, auquel succède un stade d'infection latente de longue durée.

Après l'inoculation de sporozoïtes par la trompe des Culi-
cines (*Culex pipiens*, *Culex sergenti*, *Stegomyia fasciata*, *Theobaldia longiareolata*, *Aedes mariae*), ou bien après l'inocu-

lation de sang d'oiseau infecté (inoculation sous-cutanée, intra-musculaire ou, de préférence, intra-péritonéale), l'incubation dure, suivant la dose inoculée, de trois à quinze jours. Durée moyenne de l'incubation sur 1.550 cas : sept jours (voir graphique).

L'accès aigu parasitaire a une durée de neuf jours en moyenne (minimum un jour, maximum vingt-neuf jours). Le nombre maximum de parasites constaté dans le sang de la

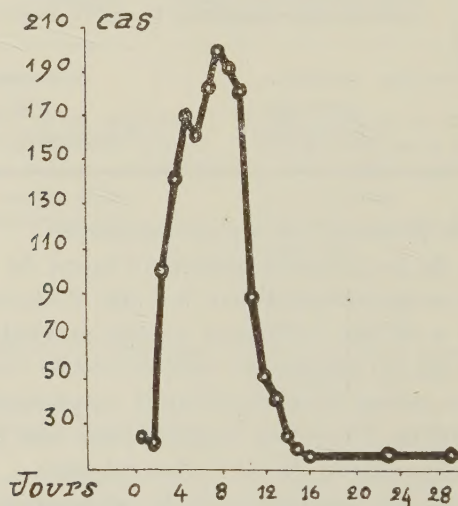


FIG. 1. — Durée, en jours, de l'incubation. Moyenne : sept jours (sur 1.550 cas).

veine de l'aile est de 500 parasites pour 1.000 globules rouges. La prise de température dans l'œsophage n'a donné aucun résultat valable.

La virulence de la souche a varié au cours des trente années :

La mortalité a été de 61,3 p. 100 de 1903 à 1914.

La mortalité a été de 30 p. 100 de 1914 à 1920.

La mortalité a été de 65 p. 100 de 1920 à 1933.

L'autopsie montre une hypertrophie très considérable de la rate qui a pu atteindre plus de cinquante fois son poids primitif (1 gr. 10 au lieu de 19 milligrammes).

A l'accès aigu de première invasion succède chez les survi-

vants un stade chronique pendant lequel l'infection reste latente. Le canari a repris toute sa santé ; c'est un porteur sain de germes, dont la rate reste longtemps hypertrophiée.

Caractères conférant au paludisme à *Pl. relictum*
le type d'une « maladie à prémunition ».

I. — LONGUE TOLÉRANCE RÉCIPROQUE DE L'ORGANISME
ET DU *PLASMODIUM* DE PREMIÈRE INFECTION.

Quand l'accès aigu a été bien surmonté, l'organisme tolère pendant longtemps la présence du Plasmodium, qui reste latent.

Il est de règle qu'au cours de l'infection latente qui suit l'accès aigu des rechutes parasitaires très faibles se produisent de loin en loin, sans provoquer aucun symptôme morbide. Il s'est établi un état d'équilibre entre l'organisme et le microbe hébergé.

Mais, dans des cas très rares, les rechutes parasitaires peuvent être intenses et s'accompagner de rechutes cliniques graves. Nous en donnerons quelques exemples à cause de leur rareté.

Ces rechutes graves se produisent parfois à l'occasion d'une infection intercurrente.

18 sujets inoculés avec du sang de canari infecté à la fois de spirochétose et de paludisme chronique à *Pl. relictum* présentent tous des accès graves, avec rechutes subintrantes d'une durée exceptionnelle (2 durèrent quarante-deux jours); sur les 18 canaris, 5 moururent de l'infection à *Pl. relictum* (1).

La cause des rechutes graves reste parfois inconnue :

Canari 419 : après son accès aigu ne montre plus de parasites visibles à l'examen microscopique pendant quatre mois et résiste à 4 réinoculations. Un mois après la quatrième réinoculation, meurt d'infection aiguë.

Canari 2444 : après son accès aigu, ne montre plus de parasites visibles à l'examen microscopique pendant un an et dix mois. Au bout de ces vingt-deux mois, sans avoir reçu de nouvelle inoculation de virus, il présente un accès violent avec de nombreux parasites et meurt.

(1) Arch. Institut Pasteur d'Algérie, 3 n° 2, juin 1925, p. 111-121.

II. — RÉSISTANCE A LA SURINFECTION.

LES OISEAUX AU STADE D'INFECTION LATENTE CHRONIQUE

DE LEUR PALUDISME

RÉSISTENT A TOUTE RÉINOCULATION (1).

1° Plus d'un millier de canaris, au stade chronique de leur infection, ont été réinoculés avec des *Plasmodium* virulents. Aucun d'eux n'a présenté d'accès aigu comparable à l'accès de première invasion des canaris neufs témoins inoculés en même temps et aux mêmes doses. On ne voit même pas apparaître, en général, de parasites dans le sang périphérique des oiseaux réinoculés; ou bien, si ces parasites apparaissent, ils sont très rares et la durée de l'incubation est alors toujours fort courte : un ou deux jours.

La résistance due à la prémunition est, en général, très solide : certains sujets prémunis restent indifférents à de nombreuses réinoculations d'un virus très virulent et souvent meurtrier pour des oiseaux neufs témoins.

EXEMPLES. — *Observations de huit canaris en état d'infection latente, soumis à des réinoculations :*

Le canari 314 supporte 4 réinoculations en quatre mois. Pas un seul jour on ne trouve de parasites dans son sang. 4 témoins successifs meurent tous les 4 d'infection à *Pl. relictum*.

Le canari 1690 ayant eu une infection forte reçoit, quatre mois après la disparition des *Plasmodium* du sang périphérique, quatre jours de suite, des doses très fortes de sang extrêmement parasité.

Premier jour : IV gouttes de sang ayant 7 parasites pour 400 globules rouges.

Deuxième jour : IV gouttes de sang ayant 15 parasites pour 400 globules rouges.

Troisième jour : IV gouttes de sang ayant 20 parasites pour 400 globules rouges.

Quatrième jour : IV gouttes de sang ayant 20 parasites pour 400 globules rouges.

Les jours suivants, le sang du canari 1690 ne présente que deux fois des parasites extrêmement rares. Les 2 témoins meurent tous les 2 d'infection à *Pl. relictum*.

Le canari 3328 supporte 5 réinoculations en trois mois, pendant lesquels deux fois seulement son sang présente de rares parasites. Les 8 témoins successifs présentent tous des infections graves, dont 4 suivies de mort.

(1) *Bull. Soc. Path. exot.*, 40, 11 juillet 1917, p. 550-552; *Ces Annales*, 32, août 1918, p. 382-385; *Ces Annales*, 35, février 1921, p. 125-141.

Le canari 136 supporte 5 réinoculations en cinq mois. Pas un seul jour, on ne trouve de parasites dans son sang. Les 9 témoins successifs montrent tous les 9 des infections graves dont 6 terminées par la mort.

Le canari 398 supporte 6 réinoculations en dix mois : un seul jour, son sang présente de très rares parasites. Ses 15 témoins successifs montrent tous les 15 des infections graves : 6 en meurent.

Le canari 3288 supporte 10 réinoculations en trois mois, sans présenter un seul jour des parasites. Les 8 témoins successifs montrent tous des infections graves, dont 3 suivies de mort.

Le canari 3310 supporte 10 réinoculations en six mois ; deux fois seulement, son sang présente de rares parasites. Les 23 témoins successifs présentent tous des infections graves dont 11 sont suivies de mort.

Le canari 3302 supporte 17 réinoculations en douze mois et demi. Sept jours seulement, à intervalles éloignés, son sang présente de rares parasites. Ses 23 témoins successifs présentent tous des infections graves, dont 13 suivies de mort.

2° La prémunition dont jouissent les indigènes et les vieux colons d'un pays paludéen correspond à ce qu'on a appelé leur « acclimatement ». En réalité, l'organisme de l'Européen ne s'accoutume pas à la chaleur des pays tropicaux, au climat proprement dit ; mais lorsqu'il a franchi la période dangereuse de l'accès paludéen aigu de première invasion, il ne présente plus d'accès aigu, malgré les réinoculations qu'il peut subir. Dans la plupart des cas, l'acclimatement correspond donc à une prémunition acquise (1).

III. — PROPOSITION INVERSE : QUAND UN OISEAU

RÉSISTE A UNE INOCULATION,

C'EST L'INDICE QU'IL EST PRÉMUNI PAR UNE INFECTION LATENTE.

Exemple typique : le canari 3288, après son accès aigu, reste trois mois sans présenter de parasites dans son sang, malgré 7 réinoculations virulentes : au bout de ce temps, son sang, injecté à un oiseau neuf, lui donne l'infection.

Souvent l'infection latente ne peut pas être décelée par l'examen microscopique du sang, même si les analyses sont

(1) *Bull. Soc. Path. exot.*, 10, 11 juillet 1917, p. 550-552; *Ces Annales*, 32, août 1918, p. 382-385; *Rev. de France*, 15 novembre 1926; *C. R. Acad. Sc. colon.*, 8, 1926-1927.

nombreuses et minutieuses. Dans ces cas, il est nécessaire d'inoculer le sang suspect à un sujet neuf et sensible, pour que soit révélée la présence d'un virus latent.

Le canari 3302 ne montre plus d'hématozoaires à l'examen microscopique journalier, pendant quatre mois après sa quatrième réinoculation : au bout de ce temps, son sang inoculé à un oiseau neuf lui donne l'infection.

Le canari 3310 ne montre plus de parasites à l'examen microscopique journalier pendant plus de deux mois et demi après sa deuxième réinoculation : au bout de ce temps, son sang inoculé à un oiseau neuf lui donne l'infection.

On constate l'existence assez fréquente d'une infection naturelle chez les canaris achetés dans le commerce. Il est donc nécessaire d'avoir un procédé commode permettant de déceler les infections latentes. Nous n'avons pas obtenu de bons résultats avec divers procédés destinés à provoquer des rechutes chez les oiseaux prémunis : exposition à la chaleur ou au froid, injection du sang d'autres vertébrés. Nous avons essayé en vain de faire apparaître le *Pl. relictum* dans le sang de 3 canaris à la phase chronique de leur infection, en leur injectant de l'adrénaline (0 gr. 000.000.08 = dose proportionnée au poids d'un canari).

Le procédé le plus pratique est l'épreuve de l'isodiagnostic (1), qu'il est indispensable d'appliquer aux canaris destinés aux expériences sur le *Plasmodium relictum*.

Le sang de l'oiseau suspect est injecté dans le péritoine d'oiseaux neufs de même espèce. Si l'oiseau suspect est infecté, l'injection donne un résultat positif. Si un canari A, utilisé pour l'isodiagnostic, c'est-à-dire ayant reçu dans le péritoine le sang d'un oiseau suspect, donne une réponse négative, ce résultat peut, à son tour, être contrôlé par un nouvel isodiagnostic secondaire : on inocule le sang du canari A dans le péritoine d'un autre canari neuf B.

Il y a lieu d'injecter au moins III gouttes de sang de canari pour l'épreuve de l'isodiagnostic ; une quantité moindre peut ne pas donner de résultat. Ces III gouttes ne doivent pas être trop diluées dans l'eau citratée : il faut IV gouttes d'eau citratée.

Pour affirmer qu'un isodiagnostic est négatif, il est nécessaire de poursuivre l'examen quotidien du sang pendant au moins trois semaines, car l'incubation de l'infection obtenue

(1) *C. R. Soc. Biol.*, 83, 17 juillet 1920, p. 1063-1064.

par injection de sang d'oiseaux parvenus à la phase chronique de la maladie est beaucoup plus longue que l'incubation de l'infection conférée par l'inoculation d'un sang riche en parasites.

L'épreuve de l'isodiagnostic a montré que 8 à 10 p. 100 des canaris achetés en Afrique du Nord étaient infectés naturellement par le *Plasmodium relictum*.

Nous n'avons jamais constaté d'immunité vraie congénitale chez un canari. Chaque fois qu'un canari nouveau-venu a résisté à une inoculation virulente, l'isodiagnostic avait montré qu'il était en état d'infection latente.

IV. — QUAND COMMENCE L'ÉTAT DE PRÉMUNITION ?

L'existence de la prémunition au cours de l'infection chronique étant bien établie, on a cherché à déterminer l'époque de son apparition.

Les expériences ci-dessous montrent que non seulement la prémunition est acquise au cours de l'accès aigu de première invasion, et même dès le premier jour de cet accès, mais qu'elle s'établit encore plus tôt au cours de l'incubation.

1° Prémunition au sixième jour de l'accès parasitaire :

Le canari 475 est inoculé une première fois de *Pl. relictum*. Six jours après l'apparition des parasites dans son sang périphérique, une deuxième inocu-

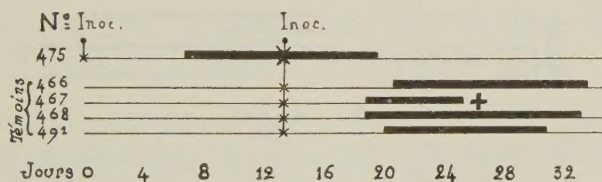


FIG. 2. — Prémunition acquise dès le sixième jour de l'accès.

lation de sang infecté lui est faite dans le péritoine et le même virus est inoculé en même temps aux mêmes doses à 4 témoins : 466, 467, 468 et 491. Les témoins présentent tous 4 un accès à peu près semblable, dont le début coïncide avec la fin de l'accès du canari 475. Celui-ci, au contraire, ne présente plus aucun parasite.

2° Prémunition le premier jour de l'accès parasitaire :

Le canari 2332 est inoculé de *Pl. relictum* une première fois. Dès l'apparition des hématozoaires dans le sang de la veine alaire, le canari reçoit une

seconde inoculation. Pas d'accès parasitaire. Au contraire, les 4 témoins inoculés aux mêmes doses, en même temps, font des accès parasitaires typiques.

Le canari 3503 est inoculé de *Pl. relictum* une première fois. Dès l'apparition des hématozoaires dans son sang périphérique, le canari reçoit une seconde inoculation. Pas d'accès parasitaire. 3 témoins de cette seconde inoculation font des accès parasitaires typiques.

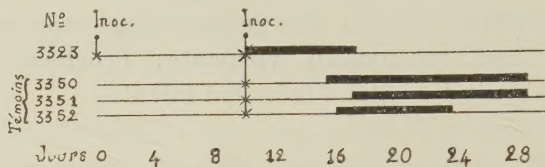


FIG. 3. — Prémunition acquise dès le premier jour de l'accès.

3° Prémunition dès la période d'incubation, deux jours avant le début de l'accès aigu parasitaire :

Le canari 3650 est inoculé de *Pl. relictum* une première fois. Deux jours avant que les parasites apparaissent dans le sang périphérique, le canari reçoit une deuxième inoculation. Le même virus, à doses égales, est inoculé en même temps à 5 témoins. Ceux-ci font une infection grave, 3 meurent. Le canari 3650 fait une très courte rechute parasitaire (deux jours) avec de très rares *Plasmodium* dans le sang.

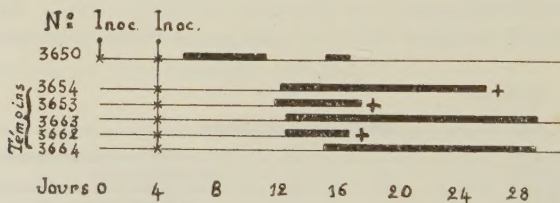


FIG. 4. — Prémunition acquise déjà au cours de l'incubation.

En conclusion, la prémunition existe, non seulement au cours de l'accès aigu de première invasion, mais dès la période d'incubation.

L'inoculation à des sujets neufs du sang prélevé à des oiseaux en période d'incubation leur a conféré d'emblée, c'est-à-dire sans accès aigu, la prémunition, dans 15 cas sur 61 [21 p. 100] (1). En 1921, cette observation a suggéré un pro-

(1) Arch. Inst. Pasteur Afr. du Nord, 1, mars 1921, p. 31-32.

cédé de vaccination prémunitive qui consiste à inoculer à des sujets neufs, pour les prémunir, du virus prélevé à des oiseaux pendant la période d'incubation de leur infection.

V. — QUAND SE TERMINE L'ÉTAT DE PRÉMUNITION?

Lorsque des oiseaux ont guéri de leur infection latente, ils ne résistent pas à une nouvelle inoculation (1). C'est ce que montre, par exemple, l'expérience faite dans notre laboratoire par S. Mazza (2) :

Le sang de 2 canaris qui ont terminé leur accès aigu depuis trois ans et trois mois est injecté dans le péritoine de 2 canaris neufs (ceci est, à proprement parler, l'isodiagnostic). Ces 2 canaris neufs ne réagissant pas, la preuve est acquise que les 2 donneurs sont guéris de leur infection plasmodiale. On fait une inoculation d'épreuve à ces 2 canaris guéris, en même temps qu'aux canaris qui ont servi à leur isodiagnostic et à 2 autres oiseaux neufs témoins. Les 6 oiseaux font tous des accès aigus graves. Par conséquent, les canaris guéris de leur infection latente ont été sensibles à une inoculation virulente, au même degré que des oiseaux neufs.

Il est à noter qu'à la même époque un canari infecté depuis quatre ans et sept mois est encore en état d'infection latente : son sang, inoculé à un oiseau neuf, l'infecte.

Une autre série d'expériences porte sur 5 canaris qui ont été inoculés et ont fait un accès aigu environ deux ans et demi auparavant. Sur ces 5 canaris, 4 sont encore infectés, le cinquième a guéri. On les inocule tous les 5, en même temps que 2 canaris neufs qui doivent servir de témoins (3).

Les 2 témoins montrent une infection normale après six jours d'incubation, avec un maximum de 200 à 500 parasites vus en cinq minutes. L'accès aigu se termine chez eux le onzième et le dix-neuvième jour.

Le canari guéri fait un accès aigu beaucoup plus violent que celui des 2 témoins : incubation six jours ; fort accès parasitaire (de 100 à 400 parasites en cinq minutes), d'une durée de trente jours. Une rechute dix jours plus tard.

Au contraire, les 4 canaris en état d'infection latente ne font pas d'accès parasitaire aigu. Le premier ne montre aucun hématozoaire au cours des examens journaliers poursuivis pendant un mois et demi. Le deuxième montre un parasite, une seule fois, le sixième jour. Le troisième montre un parasite le troisième jour, deux parasites le quatrième jour, un parasite le

(1) *Bull. Soc. Path. exot.*, 10, 11 juillet 1917, p. 550-552.

(2) *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, 1, décembre 1923, p. 609-611.

(3) *Bull. Soc. Path. exot.*, 10, 11 juillet 1917, p. 550-552.

cinquième jour et un parasite le quarante-quatrième jour. Le quatrième montre un parasite le douzième jour, un parasite le dix-huitième jour, un parasite le vingt-quatrième jour.

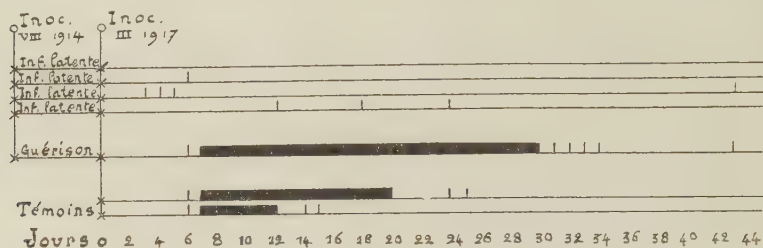


FIG. 5. — La prémunition cesse après la guérison. Inoculation virulente faite à : 1° 4 canaris en état d'infection latente = pas de surinfection; 2° 1 canari guéri de son paludisme = accès aussi violent qu'un accès de première invasion; 3° 2 oiseaux neufs = accès aigu de première invasion.

En résumé, l'oiseau guéri et les 2 canaris neufs témoins présentent un accès aigu; l'accès du canari guéri est plus violent que celui des 2 canaris neufs témoins. Au contraire, les 4 canaris prémunis, en état d'infection latente, ne font pas d'accès parasitaire aigu.

* *

Le paludisme des pigeons à *Hæmoproteus columbæ* donne lieu aux mêmes constatations. 2 pigeons résistent à toute réinoculation pendant les quatre ans que dure leur infection. Après leur guérison, on attend quatre ans et on les réinocule. Ils prennent la maladie, tout comme des pigeons neufs (1).

* *

La durée minima de la prémunition que nous avons pu constater a été de douze mois :

Le canari 1198 présente son accès aigu d'invasion en décembre 1919; il est encore prémuni en septembre 1920, c'est-à-dire neuf mois plus tard, comme le prouve le résultat négatif d'une réinoculation; en décembre 1920, c'est-à-dire au douzième mois, il fait, comme un oiseau neuf, un nouvel accès aigu à la suite d'une inoculation de sang virulent.

La durée maxima de la prémunition observée jusqu'ici est celle du cas cité plus haut, quatre ans sept mois. La durée de

(1) C. R. Soc. Biol., 77, 6 juin 1914, p. 21-23.

la vie d'un canari est en moyenne de dix à quinze ans. La prémunition a donc persisté chez cet oiseau pendant le tiers ou la moitié environ de sa vie. On cite des chiffres analogues pour les paludismes de l'homme.

VI. — LE SÉRUM DE PRÉMUNI N'A PAS DE VALEUR PRÉVENTIVE.

On prélève du sang à 8 canaris en accès aigu (de 1 à 12 *Plasmodium* pour 400 globules rouges). Ce sang citraté est filtré sur bougie Chamberland L3 et le sérum obtenu est injecté à la dose de V gouttes aux 2 canaris 1647 et 1685. Huit jours plus tard, nouvelle injection d'une même quantité de sérum provenant du sang filtré de 5 canaris en accès aigu (3 à 10 *Plasmodium* pour 400 globules rouges). Les 2 canaris qui ont reçu le sérum sont soumis, huit jours plus tard, à une inoculation d'épreuve (II gouttes de sang d'oiseau très infecté sont inoculées dans le péritoine). Les 2 oiseaux contractent une infection intense.

Les 2 canaris 1649 et 1686 reçoivent, sous la peau, V gouttes de sérum filtré du sang de 8 canaris en accès aigu (de 1 à 12 *Plasmodium* pour 400 globules rouges). L'inoculation d'épreuve, quinze jours plus tard, donne une infection intense.

Les canaris 1676 et 1678 reçoivent, sous la peau, IV gouttes de sérum filtré du sang de 4 canaris venant de terminer leur infection aiguë; douze jours plus tard, même injection. L'inoculation d'épreuve, dix-neuf jours plus tard, leur donne une infection intense.

Les canaris 1617 et 1679 reçoivent, sous la peau, III gouttes de sérum filtré de sang de 5 canaris venant de terminer leur infection aiguë. L'inoculation d'épreuve, un mois plus tard, leur donne une infection intense.

Le canari 1313 reçoit, sous la peau, V gouttes de sérum obtenu par la coagulation du sang d'un oiseau ayant terminé son infection aiguë depuis un mois. L'inoculation d'épreuve, quinze jours plus tard, lui donne une infection intense.

Le sérum d'un sujet prémuni injecté à un sujet neuf ne lui confère aucune résistance contre une inoculation virulente : ce fait répond au caractère essentiel de la prémunition, dont l'existence nécessite la présence de microbes vivants.

VII. — LA PRÉMUNITION EST SPÉCIFIQUE.

Tout comme l'immunité, le prémunition est spécifique.

C'est ce que montrent les expériences suivantes, qui ont permis de caractériser, par l'épreuve des réinoculations croisées

de Laveran et Mesnil, plusieurs espèces différentes de *Plasmodium* chez les passereaux.

A. — Comparaison entre *Plasmodium relictum* Grassi et Feletti, 1891, et *Plasmodium rouxi* Edm. et Et. Sargent, et A. Catanei, 1928.

1° Des canaris prémunis contre *Pl. relictum* ne le sont pas contre *Pl. rouxi* (1).

2° Des canaris prémunis contre *Pl. rouxi* ne le sont pas contre *Pl. relictum* (2).

B. — Comparaison entre *Plasmodium relictum* Grassi et Feletti, 1891, et *Plasmodium cathemerium* E. Hartmann, 1927.

1° Des canaris prémunis contre *Pl. relictum* ne se sont révélés prémunis contre *Pl. cathemerium* que dans 3 cas sur 8 : mais, sauf une exception, l'accès parasitaire dû à *Pl. cathemerium* a été léger, alors que 3 témoins sur 6 ont contracté une infection mortelle (3).

2° Des canaris prémunis contre *Pl. cathemerium* ne le sont pas contre *Pl. relictum*, mais l'accès parasitaire de première invasion a été plus léger que celui des témoins (4).

C. — Comparaison entre *Plasmodium rouxi* Edm. et Et. Sargent, et A. Catanei, 1928, et *Pl. cathemerium* E. Hartmann, 1927.

Des canaris prémunis contre *Pl. rouxi* ne le sont pas contre *Pl. cathemerium*, qui leur donne une infection mortelle (5).

D. — Comparaison entre *Plasmodium relictum* Grassi et Feletti, 1891, et *Plasmodium elongatum* C. G. Huff, 1930.

1° Des canaris prémunis contre *Pl. relictum* ne le sont pas contre *Pl. elongatum* (6).

2° Des canaris prémunis contre *Pl. elongatum* ne le sont pas contre *Pl. relictum* (7).

(1) Arch. Institut Pasteur d'Algérie, 7, juin 1929, p. 478.

(2) Arch. Institut Pasteur d'Algérie, 7 juin 1929, p. 478.

(3) Bull. Soc. Path. exot., 24, 15 avril 1931, p. 330-335; Arch. Institut Pasteur d'Algérie, 9, septembre 1931, p. 420-425.

(4) Bull. Soc. Path. exot., 24, 15 avril 1931, p. 330-335; Arch. Institut Pasteur d'Algérie, 9, septembre 1931, p. 420-425.

(5) Bull. Soc. Path. exot., 24, 15 avril 1931, p. 330-335; Arch. Institut Pasteur d'Algérie, 9, septembre 1931, p. 420-425.

(6) Arch. Institut Pasteur d'Algérie, 10, juin 1932, p. 345-347.

(7) Arch. Institut Pasteur d'Algérie, 10, juin 1932, p. 345-347.

En résumé, les résultats des essais de réinoculations croisées conduisent aux conclusions suivantes :

Pl. relictum se différencie nettement, par les caractères de la prémunition croisée, de *Pl. rouxi* et de *Pl. elongatum*, mais incomplètement de *Pl. cathemerium*. *Pl. rouxi*, au contraire, prémunit complètement contre *Pl. cathemerium*.

Toutes ces expériences ont comporté deux sortes de témoins :

1° Des canaris neufs, inoculés avec le *Plasmodium* à l'étude, ont contracté une infection aiguë caractéristique.

2° Des canaris prémunis contre le *Plasmodium* à l'étude réinoculés avec le même *Plasmodium* n'ont pas montré d'accès parasitaire aigu.

VIII. — COMMENT CONFÉRER ARTIFICIELLEMENT LA PRÉMUNITION ?

I. — Le premier point à considérer est celui de la possibilité de prémunir un sujet sans créer un nouveau porteur de germes venant accroître le réservoir de virus, ce qui est contraire à l'intérêt de la collectivité.

Deux sortes de vaccinations prémunitives échappent à cet inconvénient : celle de la tuberculose par le B.C.G., et celle de la theilériose bovine méditerranéenne par un virus fixe atténué de *Theileria dispar*. Ce piroplasma, lorsqu'il est conservé au laboratoire par transfusion de sang, perd sa sexualité (1), donc le pouvoir d'infecter les tiques. La souche bénigne transmise de bovin à bovin par inoculation de sang constitue par conséquent un bon virus-vaccin prémunissant les individus sans danger pour la collectivité. Malgré la parenté des Piroplasmes et des *Plasmodium*, il n'en est pas de même du *Plasmodium relictum*. Conservé au laboratoire par transfusion de sang d'oiseau à oiseau, il continue après des centaines de passages, réalisés au cours d'une trentaine d'années, à produire des gamétocytes et à infecter fortement les *Culex*.

II. — En ce qui concerne le sujet à prémunir, les conditions que doit réunir un procédé de prémunition sont les suivantes

- Que la contamination se fasse à coup sûr ;
- Qu'elle soit sans danger pour le sujet.

(1) C. R. Ac. Sc., 195, 5 décembre 1932, p. 1054-1056.

1° Le procédé idéal est celui qui donnerait une infection réelle *mais latente d'emblée* (1), c'est-à-dire une infection qui s'installe silencieusement sans accès aigu de première invasion. Il arrive parfois que non seulement aucun symptôme morbide ne trahit la présence de *Plasmodium* dans l'organisme-hôte, mais que les microbes sont si rares que des examens microscopiques prolongés du sang sont impuissants à les déceler. Cette infection cachée n'est révélée que par l'inoculation du sang à un sujet neuf et sensible.

Les infections latentes d'emblée s'observent parfois dans la nature. On peut les obtenir expérimentalement.

Les infections latentes d'emblée donnent une prémunition aussi solide que les infections latentes consécutives à un accès aigu (2).

2° Si l'accès aigu de première invasion ne peut pas être totalement évité, on peut atténuer sa violence par une médication spécifique appliquée préventivement, soit avant, soit après l'inoculation infectante, soit encore au cours de l'accès aigu. Ce traitement atténuant préventif a été réalisé à Alger, depuis 1921, avec la quinine, la cinchonine et la cinchonidine, et d'autres alcaloïdes du quinquina (3), puis en 1931 avec le produit 710 Fourneau (4). On peut employer également l'atébrine. D'autres produits n'agissent aucunement sur le *Plasmodium relictum* : le stovarsol (5), l'ichthargan (6).

La quinine n'agit pas, au contraire, sur l'agent du paludisme des Colombins : *Hæmoproteus columbæ* (7).

(1) Voir : C. R. Ac. Sc., **151**, 1^{er} août 1910, p. 407; *Ann. Institut Pasteur*, **32**, août 1918, p. 385; *Arch. Instituts Pasteur Afrique du Nord*, **1**, mars 1921, p. 19.

(2) C. R. Ac. Sc., **151**, 1^{er} août 1910, p. 408; C. R. Ac. Sc., **172**, 31 janvier 1921, p. 296-298; *Arch. Instituts Pasteur Afrique du Nord*, **1**, mars 1921, p. 4; *Ann. Institut Pasteur*, **35**, février 1921, p. 5; *Bull. Soc. Path. exot.*, **14**, 9 février 1921, p. 73; *Arch. Institut Pasteur d'Algérie*, **1**, mars 1923, p. 267-269 et p. 276; C. R. Ac. Sc., **177**, 30 juillet 1923, p. 365.

(3) *Bull. Soc. Path. exot.*, **14**, 9 février 1921, p. 72-78; *Ann. Institut Pasteur*, **35**, février 1921, p. 125-141; *Arch. des Instituts Pasteur Afrique du Nord*, **1**, mars 1921, p. 1-32; *ibidem*, **2**, septembre 1922, p. 320-329; *ibidem*, **2**, septembre 1922, p. 330-340; *Arch. Institut Pasteur d'Algérie*, **1**, septembre 1923, p. 270-275; *ibidem*, **2**, décembre 1924, p. 443-454; *ibidem*, **2**, décembre 1924, p. 455-457; *ibidem*, **3**, juin 1925, p. 122-123.

(4) *Ces Annales*, **47**, juillet 1931, p. 57-62.

(5) *Arch. Institut Pasteur d'Algérie*, **3**, juin 1925, p. 124-126.

(6) *Arch. Institut Pasteur d'Algérie*, **10**, mars 1932, p. 37-38.

(7) *Ces Annales*, **21**, avril 1907, p. 273.

3° Les résultats obtenus dans la recherche des procédés de prémunition contre le *Pl. relictum* peuvent être classés en deux catégories, suivant qu'ils ont été favorables ou non.

A. — N'ont pas donné de bons résultats les procédés ayant recours aux artifices suivants :

a) Modification de la voie d'inoculation :

Injection dans le rectum de sang infecté (1).

Frottis, sur la peau fraîchement plumée de l'oiseau, de glandes salivaires de *Culex* chargées de sporozoïtes (2).

b) Emploi du sérum d'un animal d'espèce différente (souris, cobaye, pigeon, bengali), traité par du virus sanguin ou inoculé avec des *Culex* (3).

c) Modification du virus sanguin ou des sporozoïtes par le chauffage, l'éther, le fluorure de sodium (4).

d) Emploi d'un virus au stade de zygotes chez les *Culex* (5).

e) Emploi d'un virus filtrable hypothétique du sang d'oiseau parasité.

11 canaris inoculés avec le liquide obtenu par la filtration, sur bougies Chamberland L1, L1 bis, L2 et L3, de sang citraté contenant de nombreux *Plasmodium relictum* n'ont pas présenté de parasites. Inoculés ensuite avec du virus d'épreuve, ils ont fait des accès aigus normaux, mortels dans 7 cas sur 11, et analogues à ceux des oiseaux neufs témoins (6).

Dans une autre série d'expériences, 4 canaris reçoivent, sous la peau, du sérum d'oiseaux en période d'infection aiguë : 2 d'entre eux reçoivent, l'un huit jours, l'autre quinze jours après, une deuxième fois du même sérum.

5 autres canaris reçoivent, sous la peau, du sérum d'oiseau en période d'infection chronique : 2 d'entre eux reçoivent, dix-neuf jours après, une deuxième fois du même sérum.

Aucun de ces oiseaux ne présente d'infection sanguine et l'inoculation d'épreuve a déterminé, chez tous, l'apparition de nombreux parasites dans le sang, comme chez les témoins.

En conclusion, il n'y a pas de virus filtrable prémunissant, ni au stade aigu ni au stade chronique de l'infection.

B. — Au contraire, des résultats favorables ont été obtenus en employant comme virus-vaccins :

a) Du sang prélevé pendant la période d'incubation de la maladie chez l'oiseau, c'est-à-dire vingt-quatre ou quarante-huit heures après l'inoculation : 15 succès sur 61 essais [21 p. 100] (7).

(1) *Arch. Instituts Pasteur Afrique du Nord*, 1, mars 1921, p. 30.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, 73, 6 juillet 1912, p. 36.

(3) *Arch. Instituts Pasteur Afrique du Nord*, 1, mars 1921, p. 30.

(4) *Arch. Instituts Pasteur Afrique du Nord*, 1, mars 1921, p. 30.

(5) *Arch. Instituts Pasteur Afrique du Nord*, 1, mars 1921, p. 31. *C. R. Ac. Sc.* 172, 31 janvier 1921, p. 296-298.

(6) *Bull. Soc. Path. exot.*, 26, février 1933, p. 267-269.

(7) *Arch. Instituts Pasteur Afrique du Nord*, 1, mars 1921, p. 32. *C. R. Ac. Sc.*, 172, 31 janvier 1921, p. 296-298.

b) Des sporozoïtes vieilliss.

Dans une première série de recherches, en 1910 : 7 succès sur 24 essais (1).

Dans une deuxième série de recherches (1923) : 13 succès sur 25 essais (2).

Conclusion.

En résumé, le paludisme à *Plasmodium relictum* présente les caractères typiques d'une maladie à prémunition, sans immunité vraie.

1° C'est une maladie comportant, après un accès aigu, un stade chronique pendant lequel l'infection reste latente et n'est souvent décelée que par le résultat de l'inoculation du sang du sujet suspect à un oiseau neuf.

2° L'infection est parfois « latente d'emblée ».

3° Au stade chronique d'infection latente, il s'établit un état d'équilibre et de tolérance réciproque entre l'organisme et le *Plasmodium*. Les accès de rechute sont très rarement graves.

4° Tant que dure l'infection latente, le sujet résiste à toute réinoculation d'un virus fatal aux témoins. Il est prémuni. Il est acclimaté.

5° Dès que l'infection latente cesse, le sujet redevient aussi sensible qu'un oiseau neuf à une inoculation virulente.

6° La prémunition commence avant même l'accès aigu, dès la période d'incubation de la maladie.

7° La prémunition dure donc depuis l'incubation jusqu'à la fin de l'infection chronique. Chez les canaris, dont la vie ne dépasse pas dix ou quinze ans, la plus courte durée de l'infection chronique (donc de la prémunition) a été de un an, la plus longue de cinq ans environ.

8° Nous n'avons jamais observé de résistance congénitale au paludisme à *Pl. relictum* chez un canari neuf. L'expérience montre que tout oiseau résistant à une inoculation de *Pl. relictum* est un oiseau prémuni par une infection naturelle antérieure restée latente. Cette infection latente peut être décelée par le procédé de l'isodiagnostic.

9° Le sérum de prémuni n'a pas de valeur préventive.

1) C. R. Ac. Sc., 151, 24 août 1910, p. 407-409.

(2) C. R. Ac. Sc., 177, 30 juillet 1923, p. 364. Arch. Institut Pasteur d'Algérie, 1, septembre 1923, p. 264-269.

10° La prémunition est spécifique. Les expériences de prémunition croisée permettent de différencier le *Pl. relictum* des autres *Plasmodium* des passereaux.

11° Les virus tués ne vaccinent pas contre les paludismes des oiseaux. Contre ces maladies chroniques, on ne vaccine que par prémunition. Ce fait concorde avec la définition même de la prémunition, que des vaccins vivants seuls peuvent procurer. On a obtenu des vaccins prémunissants avec du virus vieilli, extrait des glandes salivaires de moustiques, et avec du virus obtenu du sang d'oiseaux en période d'incubation.

INFECTION EXPÉRIMENTALE DES LAPINS ET TITRAGE DES SÉRUMS ANTIMICROBIENS PAR LA MÉTHODE SOUS-ARACHNOÏDIENNE

**(ÉTUDE DU MÉNINGOCOQUE, DU COCCO-BACILLE DE PFEIFFER
DU PNEUMOCOQUE ET DU STREPTOCOQUE)**

Par P. ZDRODOWSKI et H. GOLINEWITCH.

*(Section épidémiologique
de l'Institut de Médecine expérimentale de Leningrad.
Chef de la section : professeur P. ZDRODOWSKI.)*

En employant la méthode sous-arachnoïdienne, par ponction sous-occipitale au lapin, nous avons réussi à reproduire facilement la méningite cérébro-spinale chez les animaux de cette espèce. En même temps, nous avons montré que cette méthode peut être utilisée avec succès dans le titrage des sérums antiméningococciques (1). Poursuivant nos recherches, nous avons constaté que la virulence des méningocoques peut être parfaitement conservée, dans les conditions du laboratoire, d'après le procédé que nous avons indiqué (2).

La sensibilité des lapins vis-à-vis de l'infection méningococcique par voie sous-arachnoïdienne est si évidente que nous avons décidé d'appliquer le même mode d'inoculation à différents microbes, virulents ou non. Les expériences portant sur le cocco-bacille de Pfeiffer, le bacille typhique, le bacille paratyphique, le staphylocoque, le streptocoque, le pneumocoque, etc., ont montré que la méthode est d'une application générale et qu'elle permet de reproduire l'infection mortelle chez les lapins avec des doses modérées ou minimales de différents germes microbiens. Il nous parut alors logique d'étendre la méthode sous-arachnoïdienne au titrage des sérums antimicro-

(1) ZDRODOWSKI et VORONINE. *Ces Annales*, n° 5, 1932.

(2) ZDRODOWSKI. *Ces Annales*, n° 5, 1933.

biens en général et, dans ce dessein, nous avons choisi quelques infections typiques.

Nous exposons dans ce mémoire les résultats sommaires que nous avons obtenus avec le méningocoque, le cocco-bacille de Pfeiffer, le pneumocoque et le streptocoque, microbes-étalons de nos recherches. Nous résumerons aussi en détail quelques-unes de nos études complémentaires sur l'infection méningococcique, celle-ci étant particulièrement importante aux points de vue pratique et théorique.

PREMIÈRE PARTIE

Infection méningococcique expérimentale et titrage du sérum antiméningococcique par voie sous-arachnoïdienne.

a) MÉNINGITE EXPÉRIMENTALE DU CHIEN ET DU SINGE COMPARÉE A CELLE DES LAPINS.

D'après nos recherches antérieures, le lapin est l'animal de choix pour la reproduction expérimentale de la méningite cérébro-spinale. Mais, pour fonder définitivement cette conclusion, il était nécessaire de comparer l'infection de cet animal avec celle d'autres animaux sensibles au méningocoque. Dans ce but, nous avons choisi le chien et le singe.

Rappelons que Weichselbaum a réussi à obtenir la méningite expérimentale chez un chien infecté par voie rachidienne. Lingelsheim et Leuchs (1905) n'ont cependant pas confirmé ce résultat. En dépit de cette contradiction, nous avons inoculé, par ponction sous-occipitale, — c'est-à-dire par voie sous-arachnoïdienne — à 7 chiens du poids de 7 kilogrammes, des doses différentes (de 2 à 8 milliards) d'une culture de méningocoques B virulents pour le lapin.

Chez les chiens ainsi infectés, on constate, l'évolution du syndrome caractéristique qui comporte une phase d'intoxication et une phase d'infection.

La *phase d'intoxication* s'observe chez tous les animaux. Elle commence deux à trois heures après l'inoculation et dure

dix à douze heures environ. La dépression générale, à différents degrés, allant jusqu'à la prostration grave, est particulièrement caractéristique. Les muscles et les sphincters (vessie et rectum) sont parésiés. Une salivation abondante apparaît constamment. Une élévation initiale de la température, suivie d'hypothermie, se manifeste toujours. Cette phase d'intoxication peut se terminer par le rétablissement complet de l'animal (4 cas), ou par sa mort (1 cas), ou passer à la phase d'infection proprement dite (2 cas).

Le tableau clinique de la *phase d'infection* n'a rien de commun avec les symptômes d'intoxication. La salivation disparaît. L'état de dépression ou de prostration est remplacé par un état d'irritation nerveuse et d'exagération de la sensibilité périphérique, avec rigidité de la nuque et de la queue. On observe des crampes toniques ou cloniques. La température s'élève. En somme, cette phase reproduit le tableau typique de la méningite aiguë. La mort survient au bout de seize à trente heures.

Il résulte des examens bactériologiques que les méningocoques, introduits dans la cavité sous-arachnoïdienne, pénètrent très rapidement dans le sang (hémoculture positive une heure après l'infection). Mais, dans le cas d'intoxication pure, le séjour des méningocoques dans le sang est transitoire, tandis que dans les cas d'infection évolutive on trouve les microbes dans le liquide céphalo-rachidien, dans le sang et dans les viscères, jusqu'à la mort de l'animal.

Notons encore que l'autopsie des animaux morts d'infection montre l'existence d'une méningite purulente marquée.

Depuis les belles recherches de Flexner (1907), confirmées plus tard par de nombreux auteurs, nous savons que les singes sont particulièrement sensibles à l'infection méningococcique par voie rachidienne. Nous avons fait quelques expériences sur des singes *Hamadryas* en les infectant par voie rachidienne avec des doses de 8 à 15 milliards de notre souche virulente de méningocoque B. Ces expériences ont donné des résultats tout à fait analogues à ceux que nous avons obtenus chez les chiens. En outre, nous avons observé la même différenciation des phases d'intoxication et d'infection, avec apparition des mêmes symptômes caractéristiques.

Ainsi, l'infection méningococcique d'un *Hamadryas* robuste, du poids de 15 kilogrammes, a donné un tableau typique d'intoxication aiguë avec prostration grave, salivation abondante, hypothermie marquée, etc. Mais l'animal se rétablit parfaitement le jour suivant.

Chez un jeune singe de 4 kilogrammes, nous avons observé



FIG. 1.

une intoxication très grave, qui se termina par la mort au bout de six heures.

Enfin, dans un autre cas, l'infection d'un jeune singe a reproduit le tableau typique de la toxi-infection, avec une phase d'intoxication préliminaire et une phase d'infection, séparée par une courte période de rétablissement transitoire.

Voici le résultat de cette dernière expérience particulièrement caractéristique.

Jeune femelle *Hamadryas* « Marianne », du poids de 4 kilogrammes.

6 septembre. 10 heures. Injection intrarachidienne d'une émulsion de méningocoques B (15 milliards de germes), provenant d'une culture sur milieu de Dorset, âgée de dix-huit heures.

12 h. 30. Salivation abondante; dépression générale (voir fig. 1).

16 heures. Prostration complète, température, 35°9; pouls arythmique;

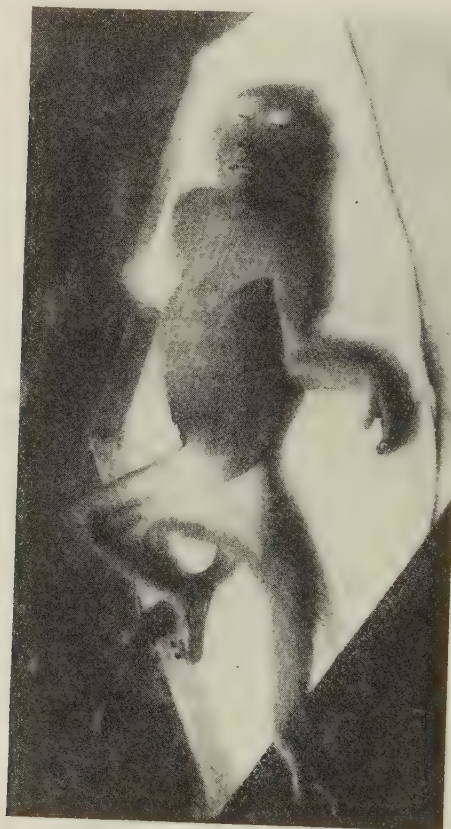


FIG. 2.

l'animal paraît mourant. Dans le liquide céphalo-rachidien, on trouve une quantité énorme de méningocoques; l'hémoculture est positive (voir fig. 2).

19 heures. L'animal se porte mieux, salivation presque disparue, mais l'état général reste encore grave.

22 heures. L'animal se rétablit.

24 heures. L'animal est de nouveau malade. Symptômes d'exagération de la sensibilité et rigidité des muscles; température, 37°3.

7 septembre. 2 à 6 heures. Développement progressif de la méningite typique: rigidité intense de la nuque et de la queue, opisthotonos; sensi-

bilité très vive, douleurs violentes (gémissements et cris continus). A 6 heures, l'animal est trouvé mort en posture opisthotonique très marquée (voir fig. 3 et 3 a).

Autopsie immédiate : tableau typique de la méningite aiguë du côté du cerveau avec méningocoques dans l'exsudat purulent ; la vessie est distendue à l'extrême. Culture du liquide céphalo-rachidien et de la rate positive pour le méningocoque.

Il faut ajouter que nous avons constaté, dans d'autres expé-



FIG. 3.

riences sur des singes, la pénétration presque immédiate des méningocoques dans le sang (hémoculture positive quinze minutes après l'inoculation sous-arachnoïdienne), ce qui correspond à ce qu'on observe chez le lapin.

Dans une autre série d'expériences, nous avons inoculé à des *Macacus rhesus*, du poids de 2 à 3 kilogrammes, 2, 5, 10 et 15 milliards de méningocoques qui, à la dose de 500 millions, tuent le lapin de 1 kilogr. 5 en dix-huit à vingt heures avec des symptômes de méningite aiguë. Ces essais ont montré que les doses de 2 à 5 milliards ne produisent qu'une réaction très légère et transitoire. Les singes inoculés avec des doses de 10 à 15 milliards moururent au bout de dix-huit à trente-six heures, mais sans symptômes de

méningite. Leur autopsie permit de constater une pneumonie bilatérale dans un cas et une dysenterie dans l'autre. Il n'existait rien de caractéristique du côté du cerveau, quoique dans 1 cas la culture du liquide céphalo-rachidien ait été positive pour le méningocoque.

En résumé, on peut reproduire, par voie sous-arachnoïdienne, une méningite mortelle aussi bien chez les singes *Hamadryas*



FIG. 3a.

que chez les chiens. Mais les résultats sont irréguliers, même si on emploie des doses massives d'une souche très virulente de méningocoque. Les expériences réussissent seulement avec les *Hamadryas* jeunes, d'un poids déterminé. Les singes *Rhesus* sont aussi très résistants au méningocoque; il semble même qu'ils le soient plus que les *Hamadryas*.

En même temps, nos observations ont montré très clairement que les expériences chez les singes et chez les chiens exigent

une interprétation critique, même pour les cas mortels; car il faut différencier l'action toxique et l'action toxi-infectieuse des méningocoques. En employant une dose massive de méningocoques peu virulents ou avirulents, on peut tuer le singe. Mais, évidemment, une intoxication mortelle ne sera pas identique à la méningite expérimentale proprement dite. En outre, il faut prévoir ce fait que, lorsqu'on éprouve la valeur curative du sérum antiméningococcique, le traitement d'une intoxication méningococcique est plus facile que celui d'une toxi-infection vraie.

La sensibilité des lapins vis-à-vis de l'infection méningococcique sous-arachnoïdienne, quoique relative en général, est égale à celle des singes et des chiens ou peut-être la surpasse. Nous avons vu précédemment que des singes *Rhesus*, du poids de 2 à 3 kilogrammes, ont très bien supporté jusqu'à 5 milliards de méningocoques, tandis qu'une dose de 1/2 milliard de la même culture tuait régulièrement les lapins de 1.500 à 1.600 grammes. En outre, des centaines d'expériences nous ont montré que la sensibilité des jeunes lapins (1.500 grammes) est très constante. Enfin, il est beaucoup plus facile de se procurer des lapins d'âge et de poids convenables que des singes.

Quant au tableau clinique et à la marche générale de l'infection chez les singes et chez les lapins, ils ne diffèrent que par des détails secondaires. Dans les 2 cas, nous observons la même évolution très aiguë de la méningococcie avec les symptômes de la méningo-encéphalite mortelle. On trouve la même différenciation de l'action toxique et infectieuse des méningocoques; ce phénomène seulement est plus net chez les singes et chez les chiens. Enfin les singes, de même que les lapins, présentent le même tableau bactériologique de la méningococcie généralisée, qui évolue immédiatement après l'inoculation. L'anatomie pathologique est aussi comparable: il s'agit, dans les 2 cas, de méningo-encéphalite aiguë (d'après Flexner, 1907, pour les singes et d'après Solovieff, 1932, pour les lapins); cependant, chez les singes et chez les chiens, la réaction purulente est plus importante que chez les lapins (1).

(1) Voir notre mémoire dans *Ces Annales*, n° 6, 1933.

b) ANALYSE DE L'ACTION DU SÉRUM ANTIMÉNINGOCOCCIQUE
DANS LES ÉPREUVES SOUS-ARACHNOÏDIENNES CHEZ LES LAPINS.

Le principe du titrage du sérum, d'après la méthode sous-arachnoïdienne élaborée par nous, est fondé sur le pouvoir du sérum spécifique de préserver la vie du lapin inoculé avec une dose sûrement mortelle de virus en mélange avec la dose efficace du sérum essayé. Il nous a semblé intéressant d'analyser en détail le principe de cette méthode appliqué au sérum antiméningococcique, dont le titrage présente un intérêt particulièrement important aux points de vue théorique et pratique. Cette analyse devait aussi nous permettre d'étudier le mécanisme de l'action spécifique du sérum antiméningococcique, qui doit se refléter dans l'épreuve sous-arachnoïdienne. Dans ce but, nous avons fait une série d'expériences d'après le schéma suivant.

Un groupe de lapins furent inoculés par ponction sous-occipitale avec un mélange contenant, sous le volume de 0 c. c. 75, la dose efficace du sérum antiméningococcique (0 c. c. 25) et deux doses mortelles de culture méningococcique (0 c. c. 5 d'émulsion, contenant 2 milliards de germes). Un autre groupe de lapins furent infectés dans des conditions identiques avec la même dose de virus, mais sans sérum. Enfin, un troisième groupe d'animaux furent inoculés avec un mélange de sérum normal et de virus aux mêmes doses.

Le liquide céphalo-rachidien de ces animaux a été étudié aux points de vue cytologique et bactériologique, le sang au point de vue bactériologique (hémoculture).

Les résultats de ces recherches sont résumés dans le tableau I.

Nous voyons ainsi que la marche de l'infection chez les lapins, témoins inoculés avec le méningocoque sans sérum, reste très uniforme à toutes les étapes. Nous trouvons toujours des quantités énormes de méningocoques dans le liquide céphalo-rachidien; il n'existe pas de réaction leucocytaire marquée. En même temps, nous constatons la bactériémie, qui débute immédiatement après l'inoculation et persiste jusqu'à la mort.

Chez les lapins inoculés avec le virus en mélange avec le sérum spécifique, le tableau est tout différent. L'accroissement progressif de la réaction leucocytaire du liquide céphalo-rachidien atteint son maximum entre la sixième et la neuvième

TABLEAU I. — Action du sérum spécifique en mélange avec le méningocoque dans la cavité sous rachnoidienne.

APRÈS	LAPINS INFECTÉS AVEC MÉLANGE DE : 0 C.C. 25 DU SÉRUM SPÉCIFIQUE + 2 MILLIARDS DE MÉNINGOCOQUES				LAPINS TÉMOINS INFECTÉS AVEC LES MÉNINGOCOQUES SEULS (2 MILLIARDS)			
	Liquide céphalo-rachidien Tableau microscopique		Cultures		Liquide céphalo-rachidien Tableau microscopique		Cultures	
	Leucocytes	Méningocoques	Liquide céphalo-rachidien	Sang	Leucocytes	Méningocoques	Liquide céphalo-rachidien	Sang
1 heure . . .	+	++	+	—	+	++	+	+
3 heures . .	+	++	+	—	++	+++	+	+
6 heures . .	+++	++	+	—	++	+++	+	+
9 heures . .	+++	●	+	—	++	+++	+	+
12 heures . .	+++	●	+	—	+	+++	+	+
24 heures . .	+++	●	—	—				
30 heures . .	+++	●	—	—				
48 heures . .	++	?	—	—				
72 heures . .	++	—	—	—				
92 heures . .	+	—	—	—				

Nota. — Les signes indiquent : —, absence; +, uniques; ++, quantité modérée; +++, très nombreux; ● phagocytose.

heure et un jour et demi après l'infection; plus tard, la quantité de leucocytes diminue graduellement et, à la fin du quatrième jour, on n'observe que de rares monocytes dans le liquide redevenu clair. Quant aux méningocoques, ils restent aussi nombreux que chez les animaux témoins pendant les trois premières heures après l'inoculation, mais leur quantité se réduit remarquablement déjà vers la sixième heure en raison de la phagocytose énergique, qui devient encore plus forte entre la neuvième et la douzième heure. Pendant ce temps, lesensemencements du liquide céphalo-rachidien donnent des cultures de méningocoques. Plus tard, les méningocoques phagocytés se rencontrent encore jusqu'à la trente-sixième heure, mais on ne parvient plus à les cultiver. Enfin, deux jours plus tard, les microbes disparaissent complètement, même dans les préparations

microscopiques. Ainsi, en présence du sérum spécifique, le liquide sous-arachnoïdien se libère parfaitement des méningocoques au bout de deux jours.

Les examens du sang donnent aussi des résultats très caractéristiques. Contrairement à ce que l'on constate chez les lapins témoins, on n'observe jamais d'hémocultures positives chez les animaux inoculés. Autrement dit, après l'inoculation sous-arachnoïdienne de méningocoques en mélange avec le sérum efficace, la bactériémie secondaire, constante dans l'infection ordinaire, ne survient pas; tout le processus infectieux reste limité à la cavité sous-arachnoïdienne.

Il reste à noter que tous les lapins d'essai survivent, alors que tous les témoins meurent.

Comment agit le sérum normal introduit en mélange avec la dose mortelle de méningocoques dans la cavité sous-arachnoïdienne? Les observations montrent qu'une réaction leucocytaire plus ou moins marquée se produit dans le liquide céphalo-rachidien, accompagnée de phagocytose. Mais le pouvoir préventif du sérum normal reste insuffisant et les animaux meurent comme les témoins.

Donc l'épreuve du sérum antiméningococcique, par la méthode sous-arachnoïdienne, se fonde sur l'action spécifique de ce sérum. Cette action se manifeste par la phagocytose énergique des méningocoques, qui se produit sur place sous l'influence du sérum introduit avec le virus. Le sérum efficace sauve l'animal d'une infection sûrement mortelle.

c) ÉPREUVE SOUS-ARACHNOÏDIENNE DU SÉRUM ANTIMÉNINGOCOCCIQUE
ET PHÉNOMÈNE DE « PROZONE ».

Le titrage du sérum spécifique, d'après la méthode sous-arachnoïdienne, prévoit l'injection à des lapins de doses décroissantes du sérum d'essai (0,5 — 0,25 — 0,12 cent. cube, etc.) en mélange avec une dose mortelle de virus. Les observations montrent que, en général, le sérum antiméningococcique présente, dans ces conditions, un pouvoir préventif proportionnel aux doses employées. Cependant, on peut observer des sérums dont les doses maxima sont aussi inefficaces que les doses minima, tandis que les doses moyennes sauvent l'animal

infecté. Ce phénomène particulier de « prozone » a été décrit par plusieurs auteurs qui ont étudié le titrage du sérum anti-méningococcique (Murray, 1929, Schwarzman, 1929, Relley et et Wilson).

Le tableau II montre quelques exemples de cette action anormale de certains sérums et la différenciation très nette du phénomène de prozone.

Les sérums notés par rapport à leur action sur le méningocoque montrent trois zones distinctes. On peut parler d'une zone « anaphylactique » qui se rapporte aux doses maxima, d'une zone « prophylactique » correspondant aux doses moyennes, et d'une zone « défectueuse » correspondant aux doses minima ou non efficaces. L'étendue des deux premières zones peut varier suivant les sérums. En particulier, la zone prophylactique peut être quelquefois très étroite (tableau II, sérum III). Dans la zone anaphylactique, le sérum manque de pouvoir préventif, et ce défaut s'accroît avec l'augmentation des doses. Au contraire, dans la zone « défectueuse », l'efficacité du sérum s'épuise progressivement avec la diminution des doses. Ces relations ressortent très clairement de la durée de la maladie mortelle dans les épreuves parallèles (tableau II, sérum III).

D'autre part, le tableau microscopique du liquide céphalo-rachidien est très différent dans les deux cas. Le liquide des lapins morts dans la zone anaphylactique ne contient qu'une quantité très restreinte de méningocoques, tandis que le liquide des animaux morts dans la zone « défectueuse » est caractérisé par la présence d'une quantité énorme de ces microbes. On peut dire que les lapins correspondant à la zone anaphylactique meurent malgré leur infection méningococcique très faible. Donc il faut admettre que ces animaux succombent à l'action nocive du sérum, qui se manifeste quand le dosage atteint un certain taux.

Tous ces faits justifient quelques hypothèses concernant l'interprétation du phénomène de « prozone ». Il est probable que ce phénomène évolue en raison de l'intoxication de l'animal par les endotoxines méningococciques, énergiquement libérées par l'action bactéricide du sérum. L'action toxique de ces produits de la lyse microbienne n'est évidemment pas

TABLEAU II. — Titrage du sérum antiméningococcique et phénomène de prozone.

N ^o NÉRO DES LAPINS	SÉRUM	DOSES DE SÉRUM	DOSES de méningocoques en milliaris	RÉSULTATS	LIQUIDE céphalo-rachidien		CULTURES	
					Leucocytes	Ménin.o.cques	Liquide céphalo-rachidien	Sang
153	96	0,5	2,0	Vivant.				
152	96	0,25	2,0	Vivant.				
151	96	0,12	2,0	+ 36 heures.	++	+	—	—
150	—	—	2,0	+ 18 heures.	+	+++	+	+
13	I	0,5	2,0	+ 18 heures.	+++	●	+	—
15	I	0,25	2,0	Vivant.				
17	I	0,12	2,0	Vivant.				
27	I	0,06	2,0	+ 14 heures.	+++	++ ●	+	—
16	—	—	2,0	+ 19 heures.	+	+++		
88	III	0,5	2,0	+ 6 heures.	++	●	+	—
78	III	0,25	2,0	+ 18 heures.	+++	●	+	—
92	III	0,12	2,0	+ 3 jours.	++	—	—	—
95	III	0,05	2,0	Vivant.				
98	III	0,03	2,0	+ 18 heures.	++	++ ●	+	—
100	III	0,01	2,0	+ 6 heures.	+	+++	+	—
97	—	—	2,0	+ 12 heures.	+	+++	+	+
94	Normal.	0,5	2,0	+ 13 heures.	++	++ ●	+	+
28	Normal.	0,25	2,0	+ 14 heures.	++	+	+	

Nota. — Les signes indiquent : †, mort; —, absence; +, uniques; ++, quantité modérée; +++, très nombreux; ● phagocytose.

équilibrée par l'action antitoxique du même sérum. Ainsi des sérums anormaux, qui montrent le phénomène de prozone, peuvent être considérés comme des sérums bactéricides faiblement antitoxiques. Les produits de la lyse microbienne doivent agir aussi comme les agressines de Bail, c'est-à-dire que, non seulement ces produits microbiens provoquent l'intoxication générale de l'organisme, mais encore ils paralysent la phagocytose, qui joue un rôle si important dans la lutte de l'organisme contre le méningocoque.

Dopler et Briot ont constaté, autrefois (1910), que le sérum spécifique, injecté aux cobayes en mélange avec DMM (1) de méningocoque, peut hâter la mort des animaux. Ils ont inter-

(1) DMM : dose minima mortelle.

prété ce fait comme une intoxication par les endotoxines méningococciques rapidement libérées au cours de la lyse spécifique des microbes par le sérum. Il nous semble que les faits observés par Dopler et Briot sont analogues au phénomène de prozone.

Le phénomène de prozone présente un intérêt non seulement théorique, mais aussi pratique. Evidemment, la valeur thérapeutique des sérums antiméningococciques qui produisent ce phénomène est très douteuse. Il est même logique de supposer que leur emploi peut aggraver la marche de la méningite cérébro-spinale, et nous pensons qu'ils doivent être éliminés de la pratique thérapeutique. Mais cette élimination ne peut être faite que par l'épreuve *in vivo*, car la méthode *in vitro* ne permet pas de les distinguer.

d) ESSAI D'APPLICATION PRATIQUE
DU TITRAGE DES SÉRUMS ANTIMÉNINGOCOCCQUES
PAR LA MÉTHODE SOUS-ARACHNOÏDIENNE.

La possibilité du titrage des sérums antiméningococciques par la méthode sous-arachnoïdienne sur le lapin a été démontrée par l'un de nous, en collaboration avec E. Voronine, au cours de nos premières recherches sur la méningite cérébro-spinale expérimentale (ces *Annales*, n° 3, 1932). Mais ces recherches intéressaient alors, surtout, des sérums expérimentaux de lapins (16 sérums de lapins et 5 sérums de chevaux immunisés). C'est pourquoi il nous sembla utile d'étendre la méthode aux sérums antiméningococciques de chevaux dans les conditions pratiques de leur production. Le chef du laboratoire pour la production des sérums antimicrobiens de notre Institut, le Dr P. Pawlov, a étudié à ce point de vue un grand nombre de sérums antiméningococciques B. Nous résumons ici les résultats qu'il a obtenus.

Les essais de titrage des sérums étaient faits sur des lapins d'un poids de 1.400-1.600 grammes. Toutes les épreuves étaient effectuées avec la même souche étalon de méningocoque B conservée dans le milieu à l'œuf, d'après la méthode de notre laboratoire. On employait toujours, pour les essais, une émulsion de culture sur milieu de Dorset, âgée de dix-huit à vingt heures, et standardisée par la méthode optique. La dose sûrement mortelle de la culture était de 1 milliard. Cette dose, introduite par voie sous-arachnoïdienne,

lue en vingt-quatre heures les lapins, à l'autopsie desquels on trouve une quantité énorme de méningocoques libres dans le liquide céphalo-rachidien. Pour le titrage des sérums, on employait cette dose doublée sous le volume de 0 c. c. 25. Les sérums examinés provenaient de chevaux immunisés avec des méningocoques vivants par voie veineuse. Ils étaient répartis par doses décroissantes : 0 c. c. 5, 0 c. c. 25 et 0 c. c. 12 (complétés à 0 c. c. 5 avec de l'eau physiologique). On injectait à des lapins, dans la cavité sous-arachnoïdienne, 0 c. c. 75 de mélanges composés de la dose correspondante de sérum et de la DMM doublée de l'émulsion méningococcique.

Des lapins témoins recevaient en même temps, par la même voie, 0 c. c. 75 de liquide contenant la DMM double de méningocoques en eau physiologique ou en mélange avec 0 c. c. 5 de sérum normal.

Les résultats définitifs des épreuves ont été notés après soixante-douze heures, en considérant comme efficace la dose dont l'injection laissait l'animal vivant.

40 sérums antiméningococciques B provenant de 17 chevaux ont été examinés par le Dr Pawlov et les résultats obtenus ont toujours été d'une régularité parfaite.

Ils ont permis de diviser ces 40 sérums en trois groupes : les sérums non efficaces [3], les sérums d'une valeur douteuse présentant le phénomène de prozone [11] et les sérums efficaces [26]. Ceux-ci se subdivisaient, d'après leur titre, en : sérums « faibles » (dose efficace 0 c. c. 5 [9]), sérums « moyens » (dose efficace 0 c. c. 25 [4]) et sérums « forts » (dose efficace 0 c. c. 12 et plus [13]).

Mais la valeur définitive de cette méthode ne pourra être précisée que par les observations cliniques.

On a constaté de nouveau l'absence de parallélisme entre les résultats de l'épreuve *in vivo* et le titrage *in vitro* des mêmes sérums par l'agglutination et la fixation de l'alexine.

e) POUVOIR PRÉVENTIF DU SÉRUM ANTIMÉNINGOCOCCIQUE POUR LES LAPINS.

Nous avons fait quelques essais pour étudier le pouvoir préventif du sérum antiméningococcique à l'égard de la méningite expérimentale du lapin. Le schéma de ces essais était le suivant.

Nous avons traité des lapins avec du sérum antiméningococcique B, puis nous les avons infectés par voie sous-arachnoïdienne, après des délais différents, avec une dose sûrement mor-

telle de culture méningococcique B. Dans la plupart des cas, nous avons employé la méthode combinée en injectant aux lapins d'épreuve 1 cent. cube de sérum par voie sous-arachnoïdienne et 5 cent. cubes par voie veineuse. En même temps nous avons effectué successivement des injections sous-arachnoïdiennes et intraveineuses. Enfin, à titre de contrôle, nous avons traité des lapins dans les mêmes conditions avec du sérum normal.

Le tableau III résume quelques-unes de ces expériences.

Nous voyons ainsi que la prévention sérieuse vis-à-vis de la méningite méningococcique est réalisable chez les lapins. Les lapins traités d'après la méthode combinée supportent très bien l'infection sous-arachnoïdienne ultérieure avec une dose mortelle de méningocoques et ils conservent la même résistance pendant six jours au moins. On réussit aussi à préserver des lapins en les traitant par la méthode sous-arachnoïdienne seule (voir le tableau IV), quoiqu'ici les résultats ne soient pas constants. Enfin, la méthode ne réussit jamais quand on emploie la voie veineuse. Le traitement combiné des lapins avec le sérum normal est toujours sans effet préventif.

TABLEAU III. — **Séroprophylaxie antiméningococcique**
chez le lapin.

NUMÉROS DES LAPINS	DOSES DE SÉRUM antiméningococcique		INFECTION DES LAPINS APRÈS					RÉSULTATS
	Voie sous- arachnoïdienne	Voie veineuse	3 heures	24 heures	2 jours	3 jours	6 jours	
20	1,0	5,0	2 DMM					Vivant.
54	1,0	5,0		2 DMM				Vivant.
60	1,0	5,0			2 DMM			Vivant.
63	1,0	5,0				2 DMM		Vivant.
61	1,0	5,0					2 DMM	Vivant.
53	1,0	5,0		2 DMM				Mort.
	sérum normal.	sérum normal.						
59	—	—		2 DMM				Mort.

En étudiant l'action du sérum spécifique introduit dans la cavité sous-arachnoïdienne avec le virus, nous avons essayé de

suivre la marche de l'infection méningococcique chez les lapins sérumisés. Dans ce but, nous avons traité un lot de lapins avec du sérum méningococcique par la méthode combinée; nous les avons infectés quarante-huit heures plus tard avec une DMM de virus par voie sous-arachnoïdienne et nous avons prélevé, à des intervalles variés, leur liquide céphalo-rachidien ainsi que leur sang.

Nous avons ainsi constaté :

1° Une diminution progressive de la quantité du liquide céphalo-rachidien après l'infection; 2° l'absence de réaction leucocytaire active dans la cavité sous-arachnoïdienne; 3° la disparition rapide des méningocoques (neuf à douze heures) du liquide céphalo-rachidien et leur absence dans le sang.

Ainsi, le tableau cytologique et bactériologique du liquide céphalo-rachidien chez les lapins infectés après une injection de sérum spécifique, diffère nettement de celui que nous avons observé chez les animaux qui avaient reçu simultanément du sérum et du virus par voie sous-arachnoïdienne (voir plus haut). La disparition très rapide des méningocoques de la cavité sous-arachnoïdienne, en l'absence de réaction leucocytaire marquée, est particulièrement frappante. Il semble que le cerveau, protégé par le sérum spécifique, devienne tout à fait indifférent à l'action des méningocoques introduits dans la cavité sous-arachnoïdienne, action toujours mortelle pour les animaux neufs. Sous l'influence du sérum spécifique, la résistance du système nerveux se développe à un tel degré que la mise en œuvre de quelques réactions de défense devient superflue pour l'organisme.

1) POUVOIR CURATIF DU SÉRUM ANTIMÉNINGOCOCCIQUE
CHEZ LE LAPIN.

Nos premiers essais dans cette voie ont été très décourageants. Les lapins traités par voie sous-arachnoïdienne une, trois et six heures après l'infection avec des doses de 0 c. c. 25 et de 1 cent. cube de sérum antiméningococcique, ont tous succombé. Nous avons observé en même temps que, assez souvent, l'injection sous-arachnoïdienne de sérum spécifique pro-

voque chez les animaux traités une réaction grave ou même mortelle avec des convulsions et des symptômes d'asphyxie. Nous fondant sur ces constatations, nous avons conclu alors que la sérothérapie de la méningite expérimentale n'est pas réalisable chez le lapin et nous avons abandonné nos expériences. Mais plus tard, en les renouvelant pour l'étude de la réaction particulière qui s'observe chez les animaux soumis au traitement sérique, nous avons obtenu, d'une façon inattendue, des résultats favorables de la sérothérapie. Nous entreprîmes alors l'étude du problème en employant deux échantillons de sérum antiméningococcique qui s'étaient montrés actifs dans l'épreuve sous-arachnoïdienne simultanée.

Le tableau IV montre l'ordre des expériences et les résultats obtenus.

TABLEAU IV. — Sérothérapie de la méningite méningococcique expérimentale chez les lapins.

NUMÉROS DES LAPINS	DOSES DE CULTURE en milliards	PONCTION SOUS-OCCIPITALE et application du sérum immunisant						RÉSULTATS	LIQUIDE céphalo-rachidien		CULTURES	
		Après l'infection en heures	Liquide céphalo- rachidien		Doses de sérum		Leucocytes		Méningocoques	Liquide céphalo-rachidien	Sang	
			Leucocytes	Méningocoques	Voie sous- arachnoïdienne	Voie veineuse						
176	2,0	3	+	++++	0,75	5,0	Vivant.					
173	2,0	3	+	++++	0,75	5,0	† 42 h.					
171	1,0	3	+	++++	0,75	5,0	† 9 h.	+++	●	—	—	
168	0,5	6	+	++	0,75	5,0	† 36 h.					
175	2,0	3	+	++++	0,75	5,0	† 48 h.	+	++	+	—	
174	2,0	3	+	++++	0,75	5,0	† 48 h.	++	● ++	+	—	
172	1,0	3	+	++++	0,75	5,0	Vivant.					
167	0,5	6	+	++	0,75	5,0	Vivant.					
Ponction après 6 h.												
162	2,0	3	+	++++	0,75	5,0	Vivant.	+++	●	—		
170	1,0				—	—	† 18h.	+	+++	+	+	
					Sérum normal.							
163	2,0	3	+	++++	0,75	5,0	† 9 h.	+	+++	+	+	
					Sérum antistrept.							
164	2,0	3	+	++++	0,75	5,0	† 16 h.	+	+++	+	+	

Nota. — Les signes indiquent : †, mort; +, uniques; ++, quantité modérée; +++, très nombreux; ● phagocytose.

Comme on le voit par ce tableau, nous avons réussi quatre fois sur neuf à sauver les lapins en les traitant par voie sous-arachnoïdienne et intraveineuse avec le sérum spécifique, trois et six heures après leur infection sûrement mortelle (infection avec 1-4 DMM). L'action spécifique de la sérothérapie antiméningococcique ressort déjà des résultats négatifs observés chez les lapins témoins traités par le sérum normal ou anti-streptococcique. Mais cette spécificité est démontrée d'une façon encore plus évidente par les examens directs du liquide céphalo-rachidien chez les animaux avant et après l'application du sérum. Ainsi, le liquide céphalo-rachidien examiné chez les lapins d'épreuve avant l'injection de sérum spécifique pullulait toujours de méningocoques libres et les leucocytes faisaient presque totalement défaut. En réexaminant les mêmes lapins six heures après le traitement sérique, nous n'observions dans leur liquide céphalo-rachidien que des méningocoques très rares, phagocytés et non cultivables, et une réaction leucocytaire très forte dans la cavité sous-arachnoïdienne. Ces résultats contrastaient avec la vive infection des animaux témoins.

Comme nous l'avons dit précédemment, nos essais de sérothérapie ont été infructueux dans quelques cas. Cet échec partiel peut s'expliquer soit par la qualité médiocre des sérums injectés, soit par la présence de coccidiose chez les lapins.

En résumé, nos recherches montrent que la sérothérapie de la méningite cérébro-spinale expérimentale des lapins est réalisable, et que cet animal est vraiment parfait pour l'étude de cette maladie.

g) VALEUR IMMUNISANTE DES MÉNINGOCOQUES VIRULENTS
ET DISSOCIÉS;

SA DÉTERMINATION PAR L'ÉPREUVE SOUS-ARACHNOÏDIENNE.

En étudiant à l'aide de la méthode sous-arachnoïdienne quelques sérums antiméningococciques provenant de chevaux hyperimmunisés avec des cultures « vieilles », nous les avons trouvés dépourvus de pouvoir préventif. Au contraire, les sérums de chevaux hyperimmunisés avec des souches méningococciques fraîchement isolées se sont montrés très efficaces

dans les mêmes conditions. Nous en avons conclu que l'état de la culture doit avoir une importance particulière pour son pouvoir immunisant. Cependant, cette conclusion, quoique probable, restait théorique, car les preuves directes manquaient. Nous avons alors entrepris l'étude de ce problème.

Une de nos souches de méningocoque B présentait toutes les propriétés de la culture typique et se montrait très virulente

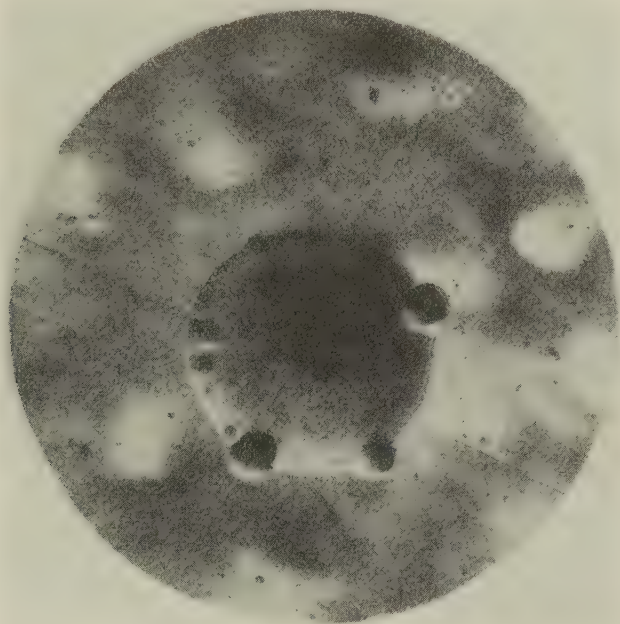


FIG. 4.

pour les lapins (DMM = 500 millions). En conservant cette souche dans le milieu à l'œuf en anaérobiose, nous avons essayé d'en dissocier une variété dégradée. Après de nombreux essais, nous avons obtenu cette variété de culture secondaire provenant de subcultures d'une colonie-mère de la souche d'origine ensemencée sur gélose additionnée de sérum immun (voir fig. 4). Elle présentait les propriétés suivantes : caractère muqueux des cultures sur le milieu de Dorset; aspect polymorphe des microbes; absence d'agglutination par le sérum immun hom-

logue; absence de précipitation en halo d'après Petri sur la gélose additionnée de sérum immun homologue; aspect polymorphe des colonies sur la gélose-sérum avec présence de nombreuses colonies granuleuses, « rough » (voir fig. 5 et 6); disparition de la virulence pour le lapin. La variété obtenue se rapprochant ainsi du type dissocié « R » correspondait sans



FIG. 5.

doute à une souche profondément dégradée par rapport à la culture d'origine. Cependant, cette variété était réversible.

En l'injectant dans la cavité sous-arachnoïdienne de lapins en mélange avec une émulsion de la culture d'origine chauffée à 100° (2 milliards de méningocoques dissociés + 2 milliards de méningocoques virulents bouillis), nous avons isolé du liquide céphalo-rachidien la souche régénérée qui donnait une agglutination élective marquée et une précipitation en halo nette en présence du sérum spécifique du type homologue B.

Ayant à notre disposition la culture d'origine virulente « S » et sa variété dissociée « R », nous les avons étudiées toutes deux quant à leur pouvoir antigénique par l'immunisation de lapins (2 lapins pour chaque souche). Ensuite, nous avons examiné parallèlement les sérums (sérum anti-S et sérum anti-R) par l'épreuve sous-arachnoïdienne (tableau V).



FIG. 6.

Il ressort de ce tableau que le sérum anti-S est capable de préserver contre la mort à toutes les doses injectées, tandis que le sérum anti-R n'a sauvé aucun lapin. Cette expérience confirme la justesse de notre hypothèse, que les cultures virulentes et bien conservées doivent avoir un pouvoir antigénique meilleur.

Conclusions.

1° Le lapin est l'animal de choix pour les recherches expérimentales sur la méningite cérébro-spinale. Les caractères cli-

TABLEAU V. — Sérums antiméningococciques « S » et « R ».

NUMÉROS DES LAPINS	SÉRUM IMMUNISANT	DOSES DE SÉRUM	DOSES DE CULTURE en milliards	RÉSULTATS	LIQUIDE céphalo-rachidien		CULTURES	
					Leucocytes	Méningocoques	Liquide céphalo-rachidien	Sang
34	« S »	0,3	2,0	Vivant.				
37	« S »	0,5	2,0	Vivant.				
62	« S »	0,12	2,0	Vivant.				
87	« R »	0,5	2,0	† 28 heures.	++	+	+	—
75	« R »	0,25	2,0	† 36 heures.	++	+	—	—
51	« R »	0,12	2,0	† 28 heures.	++	+	+	+
53	—	—	2,0	† 48 heures.	+	+++	+	+

Nota. — Les signes indiquent : †, mort; —, absence; +, uniques; ++, quantité modérée; +++, très nombreux.

niques, bactériologiques et anatomo-pathologiques de l'infection méningococcique, produite par voie sous-arachnoïdienne chez cet animal, sont tout à fait comparables à ceux de la méningite des chiens et des singes inférieurs (*Hamadryas*). La sensibilité absolue des lapins à l'infection méningococcique est au moins égale à celle des singes ou probablement la surpasse même. La réceptivité relative des singes au méningocoque en général varie suivant leur race et leurs caractères individuels (âge, poids, etc.). Les essais en série avec la DMM de virus sont presque irréalisables avec les singes en raison du nombre d'animaux de même âge et de même poids qu'il convient d'employer. Au contraire, les lapins permettent de faire de tels essais sur une grande échelle sans aucune difficulté. Leur sensibilité à l'infection par voie sous-arachnoïdienne avec la dose sûrement mortelle est très régulière, si l'on se sert d'animaux d'un poids de 1.500 grammes environ.

2° Les lapins conviennent particulièrement pour les recherches immunologiques sur la méningococcie et pour le titrage des sérums antiméningococciques par la méthode sous-arachnoïdienne. Nous avons montré qu'on peut étudier et analyser sur les lapins tous les types de l'action spécifique du sérum anti-

méningococcique. Ainsi nous avons vu qu'il est possible d'empêcher le développement de la méningite mortelle en injectant du sérum spécifique avant l'infection. Nous avons montré l'action préventive du sérum lorsqu'il est injecté en mélange avec la DMM de virus. Enfin, nous avons réalisé la sérothérapie efficace de la méningite en injectant le sérum spécifique après l'infection sous-arachnoïdienne.

3° Le titrage des sérums antiméningococciques par la méthode sous-arachnoïdienne, appliqué aux lapins, a été étudié par nous d'une manière spéciale. De nombreuses recherches exécutées dans cette direction ont montré la grande valeur de cette méthode, qui est très sensible, très précise et d'une technique très simple. L'épreuve sous-arachnoïdienne nous a permis de diviser les sérums antiméningococciques en trois groupes importants au point de vue pratique : les sérums inefficaces, les sérums qui montrent la « prozone » et les sérums efficaces à différents degrés (faibles, moyens, forts). D'après notre opinion, les deux premiers groupes de sérums antiméningococciques doivent être éliminés de la sérothérapie. Les sérums manifestant le phénomène de « prozone » doivent attirer particulièrement l'attention. Nos expériences montrent qu'il serait dangereux de les employer dans la sérothérapie parce qu'ils risquent d'aggraver la marche de l'infection.

4° L'analyse de l'action du sérum spécifique, injecté à une dose efficace dans la cavité sous-arachnoïdienne, avec la dose mortelle de méningocoque simultanément, éclaire le mécanisme de l'action préventive du sérum antiméningococcique sur laquelle se base l'épreuve sous-arachnoïdienne. Les recherches ont montré que la réaction leucocytaire, très forte du côté du système sous-arachnoïdien, accompagnée d'une phagocytose énergique, représente le phénomène essentiel qui se développe dans la cavité sous-arachnoïdienne sous l'influence du sérum spécifique. Dans ce cas l'infection se restreint toujours à la cavité sous-arachnoïdienne et la bactériémie secondaire ne se produit pas.

D'autre part, on observe la même réaction leucocytaire et la phagocytose dans la sérothérapie efficace de la méningite expérimentale. Ainsi, on peut penser que la réaction leucocytaire et la phagocytose jouent un rôle particulièrement

important dans la défense de l'organisme contre le méningocoque. On note en même temps que l'infection sous-arachnoïdienne des lapins préalablement sérumisés ne provoque pas de réaction leucocytaire, — bien que les animaux supportent très bien cette infection mortelle, — et la cavité sous-arachnoïdienne se libère très rapidement des méningocoques introduits (réaction énergique du système nerveux).

5° Enfin, nos expériences apportent la preuve que la valeur immunisante des méningocoques diminue ou devient nulle lors de leur dissociation. Aussi convient-il d'employer toujours, pour l'immunisation des chevaux producteurs de sérums anti-méningococciques, des souches non dégradées et bien virulentes de méningocoques.

DEUXIÈME PARTIE

Infection expérimentale à cocco-bacilles de Pfeiffer.

Encouragés par les résultats précédents, nous avons entrepris l'étude du cocco-bacille de Pfeiffer.

On sait que la méningite à cocco-bacille de Pfeiffer n'est pas rare chez les enfants. Cette maladie est très grave et entraîne une mortalité extrêmement élevée. Ainsi, d'après la statistique de Rivers, sur 201 cas de méningite pfeifférienne, la mortalité a été de 92 p. 100. Les constatations des autres auteurs sont presque identiques (Jenks et Radbill, Sokolova et Kolegajeva, Zimbal, Ballet, Forthergill, Ward et Wright).

On sait aussi que la thérapeutique spécifique de la méningite à cocco-bacilles de Pfeiffer est à peu près inexistante. En particulier, les essais de sérothérapie sont restés jusqu'à présent très limités et peu démonstratifs (Forthergill, Ward et Wright, Pitman).

Certainement, c'est le défaut d'animal réceptif et de méthode précise d'épreuve du sérum, qui restreint avant tout les perspectives d'application de la sérothérapie de la méningite pfeifférienne. C'est pourquoi nous avons entrepris les recherches dont nous exposons ci-après les résultats.

a) INFECTION SOUS-ARACHNOÏDIENNE DU LAPIN
PAR LE COCCO-BACILLE DE PFEIFFER.

Nous avons essayé 8 souches de cocco-bacilles de Pfeiffer typiques, fraîchement isolées du liquide céphalo-rachidien d'enfants atteints de méningite. Les cultures étaient conservées en anaérobiose dans des tubes contenant du bouillon dit « chocolat » additionné de gélatine à 10 p. 100, et scellés à la paraffine. Ces cultures étaient stables, mais elles exigeaient des repiquages mensuels. Dans les essais sur nos lapins, nous avons employé les subcultures de souches étalons sur gélose « chocolat » âgées de dix-huit à vingt heures, émulsionnées en eau physiologique. L'émulsion était standardisée par la méthode optique. Elle était injectée aux doses convenables de 0 c. c. 5 dans la cavité sous-arachnoïdienne par ponction sous-occipitale à de jeunes lapins, du poids de 1.500 grammes environ.

Toutes les cultures examinées se sont montrées capables de reproduire chez les lapins l'infection sous-arachnoïdienne mortelle. Les doses correspondantes oscillaient, suivant la culture, entre 250 millions et 2 milliards de corps microbiens. Au contraire, les mêmes cultures introduites par voie veineuse à des doses plus fortes étaient incapables de produire chez les animaux une infection mortelle. Ainsi, par exemple, la souche N a tué des lapins par voie sous-arachnoïdienne à la dose de 250 millions et n'a provoqué qu'une infection transitoire par voie veineuse à la dose de 4 milliards. L'analogie était donc parfaite avec les observations correspondantes relatives au méningocoque.

Il est très important de noter que la dose sûrement mortelle par voie sous-arachnoïdienne, déterminée pour la culture donnée, reste constante pendant des mois, si la culture est conservée en anaérobiose. Lorsque la souche s'affaiblit, on réussit souvent à la régénérer par des passages en série sur le lapin. Ces passages, répétés chaque mois, permettent de conserver la virulence des cultures au laboratoire.

Dans le tableau VI, nous présentons quelques résultats qui illustrent le titrage de la virulence de la culture.

Quant au tableau clinique de l'infection, il se rapproche de

la forme paralytique aiguë de la méningite expérimentale méningococcique. Les symptômes apparaissent quatre à cinq heures après l'infection. Parmi ceux-ci, il faut noter la polypnée et l'élévation de la température jusqu'à 40° et plus, que remplace une hypothermie marquée. On observe aussi des paralysies, l'exagération de la sensibilité périphérique et quelquefois même de la raideur de la nuque. Mais, le plus souvent, l'infection se développe sous la forme d'une prostration croissante, qui se termine par la mort de l'animal au bout de vingt à vingt-quatre heures environ. La forme méningée proprement dite peut se développer, mais seulement dans les cas, assez rares, d'évolution lente de processus infectieux.

TABLEAU VI. — Titrage de la virulence
de la culture de cocco-bacilles de Pfeiffer II.

NUMÉROS DES LAPINS	DOSES DE CULTURE	RÉSULTATS	LIQUIDE céphalo-rachidien		CULTURES			
			Leucocytes	Bacilles de Pfeiffer	Liquide céphalo-rachidien	Sang	Foie	Rate
35	1 milliard.	+ 17 heures.	+	+++	+	+		+
535	500 millions.	+ 19 heures.	+	++	+	+	+	+
78	250 millions.	+ 20 heures.	+	+++	+	+	+	+
633	125 millions.	Vivant.						

Nota. — Les signes indiquent : +, mort; +, uniques; ++, quantité modérée; +++, très nombreux.

L'autopsie des lapins morts montre le tableau d'une méningite aiguë à côté d'une septicémie intense. La quantité de liquide céphalo-rachidien est souvent augmentée. Sur les préparations microscopiques, on trouve de nombreux cocco-bacilles de Pfeiffer, parfois très polymorphes, et des leucocytes en petit nombre. Le cerveau est œdématié, fortement hyperémié, quelquefois avec des hémorragies punctiformes. On observe souvent du liquide sanguinolent dans les cavités séreuses (péricarde, plèvre, péritoine). Les hémorragies viscé-

rales et, en particulier, des poumons et de la paroi intestinale ne sont pas rares après l'infection avec des cultures fraîchement isolées.

On trouve le cocco-bacille de Pfeiffer dans le liquide céphalo-rachidien, dans le sang et dans les organes internes, très souvent en abondance. Il faut remarquer que les microbes introduits dans la cavité sous-arachnoïdienne pénètrent immédiatement dans le sang (les hémocultures sont positives cinq minutes après l'infection sous-arachnoïdienne). [Voir le tableau n° VII.]

Tel est le tableau général de l'infection sous-arachnoïdienne à cocco-bacilles de Pfeiffer chez les lapins. Nous voyons ainsi que l'infection, d'après sa marche et d'après son caractère essentiel, est très analogue à la méningococcie expérimentale. Mais le pouvoir envahissant du cocco-bacille de Pfeiffer est plus marqué que celui du méningocoque de Weichselbaum. D'où le caractère septicémique plus accentué de la méningite pfeifférienne.

TABLEAU VII. — **Bactériémie secondaire à l'infection sous-arachnoïdienne par le cocco-bacille de Pfeiffer.**

NUMÉROS des lapins	DOSES de culture en milliards	ENSEMENCEMENTS DU SANG APRÈS						
		5 minutes	15 minutes	30 minutes	60 minutes	3 heures	6 heures	12 heures
650	2	23 colonies.						
544	2		72 colonies.		∞	∞	∞	∞
78	2			∞				

Nota. — Le signe ∞ = nombre de colonies incalculables.

**b) ÉPREUVE SOUS-ARACHNOÏDIENNE DES SÉRUMS ANTI-PFEIFFER
SUR LES LAPINS.**

Dans nos recherches sur le titrage par voie sous-arachnoïdienne, nous nous sommes servis de sérums de chevaux immunisés par des cultures de cocco-bacilles de Pfeiffer fraîchement isolées d'enfants atteints de méningite et conservées au laboratoire. Les chevaux étaient d'abord préparés par voie sous-cutanée avec une émulsion microbienne tuée; ensuite ils étaient hyperimmunisés par voie veineuse avec des doses crois-

santes de cultures vivantes. Les sérums obtenus ont donné des valeurs assez hautes d'après la réaction d'agglutination (jusqu'à 1/800) et aussi d'après la réaction de fixation de l'alexine (jusqu'à 0 c. c. 005).

Le titrage de ces sérums par la méthode sous-arachnoïdienne a été effectué comme celui des sérums antiméningococciques. Nous avons préparé des mélanges de doses décroissantes du sérum d'essai (0 c. c. 5, 0 c. c. 25, 0 c. c. 12, 0 c. c. 06) avec des doses sûrement mortelles doublées de l'émulsion microbienne, et nous les avons laissés à l'étuve pendant trente minutes. Ensuite nous avons injecté les mélanges dans la cavité sous-arachnoïdienne de lapins neufs du poids de 1.500 grammes. Parallèlement, on a inoculé à des animaux témoins les mêmes doses de virus, mais sans sérum ou bien en mélange avec du sérum normal.

TABLEAU VIII. — Titrage du sérum anti-Pfeiffer par la méthode sous-arachnoïdienne.

NUMÉROS des lapins	DOSES de sérum immunisant	DOSES de culture en milliards	RÉSULTATS	LIQUIDE céphalo-rachidien		CULTURES	
				Leucocytes	Bacilles de Pfeiffer	Liquide céphalo rachidien	Sang
365	0,5	1,0	Vivant.				
367	0,25	1,0	Vivant.				
363	0,12	1,0	+ 48 heures.	++	—	—	—
231	0,06	1,0	+ 3 jours	+++	+	+	+
263	0,03	1,0	+ 21 heures.	+++	+	+	+
249	—	1,0	+ 18 heures.	+	+++	+	+

Nota. — Les signes indiquent : +, mort; —, absence; +, uniques; ++, quantité modérée; +++, très nombreux.

De nombreux essais faits d'après ce schéma ont donné des résultats tout à fait analogues à ceux que fournissent les épreuves correspondantes des sérums antiméningococciques. La méthode sous-arachnoïdienne permet de titrer les sérums anti-Pfeiffer sans aucune difficulté. Nous avons pu ainsi diffé-

rencier des sérums non efficaces et des sérums efficaces ; en outre nous avons observé le phénomène « de prozone » avec quelques-uns de ces sérums (voir le tableau n° VIII).

c) POUVOIR PRÉVENTIF DU SÉRUM ANTI-PFEIFFER POUR LE LAPIN.

Pour nous rendre compte du pouvoir préventif du sérum anti-Pfeiffer et de la durée de l'immunité passive, nous avons entrepris les essais suivants. Des lapins étaient traités avec le sérum en même temps par voie sous-arachnoïdienne (1 cent. cube) et par voie veineuse (5 cent. cubes). Puis, à des intervalles variés, les animaux sérumisés ont reçu, par voie sous-arachnoïdienne, une dose de cocco-bacilles de Pfeiffer double de la dose minima mortelle. Les résultats de ces expériences sont résumés dans le tableau IX.

TABLEAU IX. — Séroprophylaxie de la méningite expérimentale à cocco-bacilles de Pfeiffer chez les lapins.

NUMÉRO des lapins	DOSES DE SÉRUM immunisant		INFECTION DES LAPINS APRÈS				RÉSULTATS
	Voie sous- arachnoïdienne	Voie intra- veineuse	2 jours	4 jours	6 jours	8 jours	
195	1,0	5,0	2 DMM				Vivant.
199	1,0	5,0		2 DMM			Vivant.
280	1,0	5,0			2 DMM		† 5 jours.
197						2 DMM	† 24 heures.
	Sérum normal.						
235	1,0	5,0	2 DMM				† 3 jours.

Nota. — Le signe † indique mort.

Nous voyons ainsi que la sérothérapie préventive de l'infection à cocco-bacilles de Pfeiffer réussit également bien chez les lapins, mais la durée de l'immunité passive après l'injection « combinée » de sérum ne dépasse pas quatre jours. D'autres expériences ont montré que l'immunité passive peut aussi être produite chez les lapins par l'injection sous-arachnoïdienne seule de 1 cent. cube de sérum anti-Pfeiffer. Mais la durée de cette immunité est encore plus courte et ne dépasse pas deux jours.

Conclusions.

1° Il est possible de reproduire régulièrement, chez des lapins jeunes, du poids de 1.500 grammes, une méningite mortelle accompagnée de septicémie grave, en les infectant par voie sous-arachnoïdienne avec des doses convenables de cocco-bacilles de Pfeiffer isolés du liquide céphalo-rachidien d'enfants atteints de méningite;

2° Cette méthode permet en outre d'opérer avec des doses sûrement mortelles bien déterminées et constantes de germes;

3° La voie sous-arachnoïdienne se prête mieux à l'infection que la voie veineuse;

4° Le titrage des sérums anti-Pfeiffer sur les lapins par cette voie donne des résultats très réguliers et très précis. D'autre part, l'épreuve sous-arachnoïdienne permet de séparer les sérums donnant le phénomène de « prozone »;

5° L'hyperimmunisation des chevaux avec des cultures virulentes de cocco-bacilles de Pfeiffer fournit des sérums qui se montrent efficaces lors de l'épreuve virulente sous-arachnoïdienne simultanée ou successive. On peut donc envisager la possibilité d'applications thérapeutiques intéressantes de ces sérums à la méningite due au cocco-bacille de Pfeiffer.

TROISIÈME PARTIE

Infections expérimentales pneumococciques et streptococciques.

Le méningocoque et le cocco-bacille de Pfeiffer ne se montrant virulents pour les lapins que par l'inoculation sous-arachnoïdienne, il était important d'essayer la valeur de l'épreuve sous-arachnoïdienne avec des sérums préparés contre des microbes pathogènes pour les lapins. Nous avons choisi, dans ce but, le pneumocoque, qui présente en même temps un grand intérêt pour la pathologie des méningites en général, et le streptocoque, en raison de la résistance marquée de ce microbe et de l'absence d'une méthode sûre de titrage des sérums anti-streptococciques.

A. — INFECTION PNEUMOCOCCIQUE SOUS-ARACHNOÏDIENNE DU LAPIN.

La souche de pneumocoque I, dont nous nous sommes servis dans ces expériences, est très pathogène pour la souris (DMM = $1/100.000.000$ de centimètre cube de culture en bouillon). Dans les essais sur les lapins, nous avons employé des cultures sur gélose au sang, âgées de dix-huit à vingt heures et émulsionnées dans de l'eau physiologique, à raison de 1 milliard de corps microbiens par cent. cube.

La dose minima mortelle pour le lapin par voie veineuse était de $1/20.000.000$ de centimètre cube de cette émulsion étalon et, par voie sous-arachnoïdienne, de $1/200.000.000$ de centimètre cube.

L'inoculation sous-arachnoïdienne de pneumocoques virulents provoque chez les lapins une infection aiguë très grave, qui se termine par la mort en dix-huit à vingt-quatre heures. Les examens bactériologiques montrent que l'infection est généralisée d'emblée par pénétration immédiate des microbes dans le sang. Chez les animaux morts on trouve une quantité énorme de pneumocoques dans le liquide céphalo-rachidien, dans le sang et dans les viscères. Le cerveau est hyperémié et parfois il se produit un épanchement sanguinolent dans la cavité péritonéale. La vessie est très distendue.

a) ÉPREUVE SOUS-ARACHNOÏDIENNE DU SÉRUM ANTIPNEUMOCOCCIQUE SUR LES LAPINS. — Nous avons essayé d'appliquer la méthode sous-arachnoïdienne au titrage des sérums des lapins hyperimmunisés avec la culture tuée (56°C) de notre pneumocoque. Pour cela, nous avons ajouté à une dose fixe du sérum (0 c. c. 25) des doses décroissantes d'émulsion pneumococcique sous le volume de 0 c. c. 25. Ces dernières contenaient 50 millions, 25 millions, 10 millions ou 1 million de germes, ce qui correspond à 10, 5, 2 millions et 200.000 DMM. Les mélanges ont été laissés à l'étuve pendant trente minutes, puis injectés dans la cavité sous-arachnoïdienne de lapins pesant 1.500 grammes. Des lapins témoins ont reçu 20 doses minima de virus sans sérum spécifique.

Le tableau X montre que cette méthode permet de titrer les

sérums antipneumococciques. Dans le cas étudié, le sérum antipneumococcique était capable de préserver le lapin à la dose de 0 c. c. 25 contre 2 millions de doses mortelles de microbes virulents.

Pour étudier l'action de ce sérum sur les pneumocoques, nous avons inoculé, par voie sous-arachnoïdienne, un lot de lapins avec un mélange contenant 0 c. c. 25 de sérum spécifique + 200 000 DMM de virus. D'autres lapins étaient infectés dans les mêmes conditions avec des pneumocoques sans sérum. L'examen du liquide céphalo-rachidien et les hémocultures nous ont montré que les pneumocoques disparaissent complètement du liquide céphalo-rachidien en six heures chez les animaux sérumisés qui restent vivants. Au contraire, le nombre des pneumocoques augmente progressivement chez les lapins témoins, qui meurent au bout de vingt à vingt-quatre heures. En même temps, l'hémoculture reste toujours négative depuis la première heure chez les animaux sérumisés; elle se montre positive depuis l'inoculation jusqu'à la mort chez les témoins.

TABLEAU X. — Titrage des sérums antipneumococciques par la méthode sous-arachnoïdienne.

NUM. ROS DES LAPINS	POIDS	DOSES DE SÉRUM en centimètre cube	DOSES DE CULTURE en millions	RÉSULTATS	LIQUIDE céphalo-rachidien		CULTURES	
					Leucocytes	Pneumocoques	Liquide céphalo-rachidien	Sang
80	1.450	0,25	50	+ 30 heures.	+	?	+	+
108	1.500	0,25	25	+ 50 heures.	++	+	+	+
78	1.450	0,25	10	Vivant.				
77	1.400	0,25	1	Vivant.				
70	1.500	—	1	+ 20 heures	+	+++	+	+

No'a. — Les signes indiquent : †, mort; +, uniques; ++, quantité modérée; +++, très nombreux.

b) POUVOIR PRÉVENTIF ET CURATIF DU SÉRUM ANTIPNEUMOCOCCIQUE.
— Nous avons injecté à des lapins du sérum antipneumococ-

cique par voie sous-arachnoïdienne, à la dose de 1 cent. cube, et par voie intraveineuse, à la dose de 4 cent. cubes. Vingt-quatre heures plus tard, nous les avons infectés par inoculation sous-occipitale de 200.000 DMM de pneumocoques. Ces expériences ont montré que les lapins préalablement traités avec le sérum spécifique, d'après la méthode combinée, supportent très bien l'infection sous-arachnoïdienne ultérieure.

Pour nos essais de sérothérapie spécifique, nous avons infecté des lapins par voie sous-arachnoïdienne, avec 50.000 doses mortelles de pneumocoques, puis nous les avons traités avec du sérum antipneumococcique, par la même voie, à la dose de 1 cent. cube, et par voie veineuse à la dose de 3 c. c. 5 (méthode combinée). Les animaux traités sont morts au bout de quatre jours, alors que les témoins ont succombé en vingt à vingt-quatre heures.

Nous avons ensuite renforcé le traitement sérique en répétant l'injection sous-arachnoïdienne de sérum à la dose de 0 c. c. 5 les deuxième et troisième jours après l'infection. Tous les animaux ainsi traités sont restés vivants.

B. — INFECTION STREPTOCOCCIQUE SOUS-ARACHNOÏDIENNE CHEZ LES LAPINS.

Il nous reste à présenter quelques observations concernant l'application de la méthode sous-arachnoïdienne à l'infection streptococcique et au titrage des sérums antistreptococciques.

Nous avons utilisé une souche de streptocoque isolée du sang d'une femme atteinte de fièvre septique puerpérale.

Par voie veineuse, ce streptocoque, cultivé sur gélose au sang, tuait le lapin de 1.500 grammes à la dose de 500 millions de germes (d'après la standardisation optique de l'émulsion). Par voie sous-arachnoïdienne, la culture tuait le lapin à la dose de $1/200.000.000$ de cent. cube d'une suspension contenant 1 milliard de corps microbiens. Ainsi, la DMM par voie veineuse est infiniment plus grande que la DMM par voie sous-arachnoïdienne.

Quant au tableau clinique et bactériologique de l'infection streptococcique sous-arachnoïdienne, il est analogue, jusque dans ses détails, à celui de l'infection sous-arachnoïdienne pneu-

mococcique. Même marche aiguë, mêmes symptômes de prostration progressive se terminant par la mort en dix-huit à vingt-quatre heures.

La technique de l'épreuve sous-arachnoïdienne des sérums de lapins hyperimmunisés, d'abord par des streptocoques tués, puis par des streptocoques vivants, a été identique à celle que nous avons déjà utilisée pour le titrage des sérums antipneumococciques : injection sous-arachnoïdienne de doses décroissantes d'émulsion streptococcique sous le volume de 0 c. c. 25 en mélange avec une dose constante de sérum (0 c. c. 25).

TABLEAU XI. — Titrage des sérums antistreptococciques par la méthode sous-arachnoïdienne.

NUMÉROS DES LAPINS	POIDS en grammes	DOSES DE SÉRUM en centimètre cube	DOSES DE CULTURE streptococcique 35	RÉSULTATS	LIQUIDE céphalo rachidien		CULTURES	
					Leucocytes	Pneumocoques	Liquide céphalo-rachidien	Sang
132	1.350	0,25	250.000	† 3 jours.	++	+	+	+
137	1.300	0,25	125.000	Vivant.				
130	1.350	0,25	60.000	Vivant.				
129	1.300	—	60.000	† 24 heures.	+	+++	+	+

Nota. — Les signes indiquent : †, mort; +, uniques; ++, quantité modérée; +++, très nombreux.

Les expériences résumées dans le tableau XI montrent qu'il est possible de titrer les sérums antistreptococciques sur les lapins d'après la méthode sous-arachnoïdienne. Mais l'application de cette méthode dépend de la solution du problème de la virulence des streptocoques d'origines différentes par l'inoculation sous-arachnoïdienne au lapin.

Résumé.

Les faits expérimentaux exposés dans ce mémoire établissent la valeur théorique et pratique de la méthode sous-arachnoï-

dienne. Grâce à cette méthode, en général, on parvient à reproduire chez les lapins l'infection mortelle avec les différents microbes virulents pour ces animaux dans les conditions ordinaires. En augmentant d'une façon évidente la réceptivité des lapins à l'égard de ces microbes, elle permet, de réaliser chez ces animaux une infection mortelle qui évolue en un temps fixe après l'inoculation d'une dose sûrement mortelle de virus. En outre, elle est applicable à l'étude du pouvoir préventif du sérum spécifique vis-à-vis du microbe correspondant lorsque ce dernier est introduit dans la cavité sous-arachnoïdienne en même temps que le sérum en question. La méthode sous-arachnoïdienne ouvre donc des perspectives nouvelles pour le titrage et l'application thérapeutique des sérums antimicrobiens.

SUR LES RELATIONS ENTRE LA DÉMENCE PRÉCOCE ET LA TUBERCULOSE

I. ÉTUDE SÉROLOGIQUE

par ADOLF BECK.

(Institut Pasteur. Laboratoires de recherches sur la tuberculose.)

Les rapports entre la tuberculose et la démence précoce ont été entrevus depuis longtemps déjà par plusieurs cliniciens. Tout d'abord Kraepelin et plus tard Ganter, Bonasera et Zalla ont attiré l'attention sur le fait d'une plus grande morbidité de la tuberculose chez les déments précoces que chez d'autres malades mentaux. Des preuves plus certaines ont été apportées par II. Claude (1908), qui a essayé de préciser le rôle de la tuberculose dans le développement de la démence précoce en se basant sur l'observation d'une méningo-encéphalite chronique bien caractérisée chez une démente précoce, morte de tuberculose pulmonaire. L'attention fut de nouveau attirée sur cette question par les communications de Löwenstein où il expose les résultats positifs d'hémocultures de bacilles de Koch chez 38 p. 100 des déments précoces étudiés. Ces résultats ont été confirmés par Puca et étendus à l'étude du liquide céphalo-rachidien, où Löwenstein a constaté également la présence de bacille tuberculeux. Par contre, Meyer et Schöde, sur 50 hémocultures; Kottmann sur 20 et moi-même sur 125 essais chez des déments précoces, nous sommes arrivés à des résultats complètement négatifs.

C'est par une autre méthode que Claude, Valtis, Coste et van Deinse ont rendu probable la présence de bacilles tuberculeux sous la forme d'ultravirus dans le sang et le liquide céphalo-rachidien des déments précoces. Leur méthode consiste à inoculer du sang ou du liquide aux cobayes, et à traiter ensuite ces animaux par un extrait acétonique de bacilles de Koch pendant trois à quatre mois.

Outre la recherche directe du bacille tuberculeux dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, on a aussi employé les méthodes sérologiques et les réactions allergiques tuberculiniques afin d'éclaircir le rôle étiologique de la tuberculose dans le développement de la démence précoce. Ainsi, Vie a examiné 100 sangs de déments précoces par la réaction de fixation avec l'antigène de Besredka et a obtenu 26 p. 100 de cas positifs. Kindermann et Hoffmann, en employant l'antigène de Witebsky, Klingenstein et Kuhn, ont trouvé 13 p. 100 de réactions positives sur 100 cas. Un pourcentage plus élevé (36,7 p. 100) fut constaté par Baldi en employant l'antigène méthylé de Boquet-Nègre; mais, dans la série de contrôle faite sur d'autres malades mentaux non déments précoces, il a constaté presque le même pourcentage (34,1 p. 100) de cas positifs. De même il n'a pu trouver, par l'épreuve de l'allergie tuberculinique, de différence nette entre les déments précoces et les autres malades mentaux.

Des cuti-réactions tuberculiniques furent faites par Baruk, qui souligne l'intensité extrême de ces réactions observée parfois chez les déments précoces.

I. — RECHERCHES SÉROLOGIQUES DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN (1).

Si l'on considère la démence précoce comme une maladie nerveuse chronique, produite par l'action du virus tuberculeux, on peut, par analogie avec la syphilis nerveuse, s'attendre également à trouver des modifications sérologiques dans le liquide céphalo-rachidien dues à une infection causée par ce virus.

En partant de cette idée et sur le conseil de M. le professeur Valtis, j'ai entrepris l'étude sérologique du liquide céphalo-rachidien chez des déments précoces et d'autres malades mentaux. M. le professeur Claude a bien voulu me désigner, dans son service de l'asile Sainte-Anne, un certain nombre de malades appartenant au type hébéphréno-catatonique, de pré-

(1) Les rapports entre les résultats de ces recherches et les données cliniques seront exposés ultérieurement dans une publication spéciale de Claude, Coste et Beck.

férence en pleine poussée évolutive (1). J'ai examiné le liquide céphalo-rachidien quant à sa teneur en anticorps tuberculeux et à son pouvoir antigénique éventuel. Pour contrôler la sensibilité de la technique employée, j'ai étudié parallèlement 11 liquides de méningites tuberculeuses certaines. De plus, tous les liquides céphalo-rachidiens furent examinés par la réaction de Vernes à la résorcine, modifiée par cet auteur pour l'application au liquide céphalo-rachidien. Suivant les recherches de Querangal des Essarts, cette réaction permet de différencier très nettement les méningites tuberculeuses des autres formes inflammatoires des méninges.

Pour la mise en évidence des anticorps tuberculeux dans le liquide céphalo-rachidien, j'ai employé d'abord l'antigène méthyllique de Boquet et Nègre. Mais je fus bientôt obligé de l'abandonner parce qu'il donnait des pseudo-réactions positives plus ou moins prononcées avec tous les liquides examinés de n'importe quelle provenance. Ces pseudo-réactions étaient causées par le pouvoir empêchant de l'antigène même. Ce pouvoir n'a aucune importance pour l'étude des sérums, car il disparaît, comme le fait fut déjà démontré par Boquet et Nègre et plus tard par Contini, en présence du sérum. Cette propriété, d'après mes recherches, n'existe pas dans le liquide céphalo-rachidien (2). Des essais entrepris dans le but d'atténuer le pouvoir empêchant de l'antigène par l'addition de petites quantités de sérum humain ou de sérum de porc inactivés ont donné des résultats satisfaisants, mais malheureusement cette addition du sérum a diminué en même temps fortement la sensibilité de la réaction. Cette dernière constatation a été faite au cours d'examens comparatifs de sérums antituberculeux sans ou avec addition du sérum de porc et d'homme non tuberculeux. Si, par exemple, dans le premier cas, un sérum antituberculeux dilué au 1/20 fixait 4 doses d'alexine, il n'en fixait, dans le deuxième cas, qu'une dose pour 0 c. c. 1 de sérum additionné.

(1) Je tiens également à remercier MM. les D^{rs} Capgras et Baruk, qui m'ont fourni un certain nombre de malades du même type et m'ont permis ainsi d'élargir le cadre de mes recherches.

(2) J'ai entrepris des recherches spéciales que j'espère communiquer ultérieurement, pour élucider la question de savoir si cette particularité est due en fait à la teneur beaucoup plus faible de protéides du liquide céphalo-rachidien que celle du sérum ou à d'autres raisons,

Cette diminution était si forte que je ne pouvais espérer obtenir par cette méthode des résultats satisfaisants avec des liquides céphalo-rachidiens, où l'on pouvait supposer *a priori* la réaction de fixation aussi médiocre.

C'est pour ces raisons que j'ai entrepris l'étude des anticorps tuberculeux dans le liquide céphalo-rachidien avec l'antigène de Witebsky, Klingenstein et Kuhn (1) qui m'a déjà donné des résultats satisfaisants.

La technique de cette réaction correspond à celle du Wassermann usuel, c'est-à-dire que tous les réactifs — liquide céphalo-rachidien, alexine, antigène, sérum hémolytique et globules rouges — sont mélangés en volumes égaux de 0 c. c. 25, formant au total 1 c. c. 25. L'antigène est employé en dilutions décroissantes à partir de 1/1 jusqu'à 1/243, de telle sorte qu'entre deux tubes la différence est du 1/3. La proportion entre la quantité de liquide céphalo-rachidien et celle des autres réactifs concorde avec les conditions optimales établies pour la recherche des anticorps syphilitiques dans ce liquide. Néanmoins, pour augmenter la sensibilité de la réaction, j'ai employé en plus, dans une partie de mes recherches, une quantité double de liquide [0 c. c. 5] (2) sans toutefois pouvoir observer une augmentation nette de la sensibilité. La recherche du pouvoir antigénique dans le liquide était faite d'après la technique de Calmette-Massol en ajoutant à la même quantité d'un sérum antituberculeux (0 c. c. 2) et d'alexine (2 doses) des quantités croissantes du liquide céphalo-rachidien (0 c. c. 1 à 1 cent. cube), le tout ramené au volume total de 2 c. c. 5 avec de l'eau physiologique.

Les résultats obtenus avec le liquide sont présentés dans le tableau I.

Comme on le verra par les chiffres indiqués, je n'ai pas réussi à constater la présence d'anticorps tuberculeux dans un seul cas sur 42 liquides de déments précoces, pas plus que dans 6 cas d'autres malades mentaux, tandis que sur 10 liquides de méningite tuberculeuse, 4 donnèrent des réac-

(1) Je tiens ici à remercier M. le professeur Schmidt, de la I. G. Farbenindustrie, Marburg/L., qui a bien voulu mettre cet antigène à ma disposition.

(2) Pour conserver dans ce cas le même volume total de 1 c. c. 25, j'ai utilisé un système hémolytique dans lequel la même quantité de globules rouges fut introduite sans dilution préalable.

TABLEAU I. — Liquide céphalo-rachidien.

	RECHERCHE DES ANTICORPS				RECHERCHE du pouvoir antigénique	
	Réaction de fixation		Réaction de Vernes		Nombre total de cas examinés	Réactions positives
	Nombre total de cas examinés	Réactions positives	Nombre total de cas examinés	Réactions positives		
Démence précoce	42	0	40	0	12	0
Autres maladies mentales . .	6	0	6	0	6	0
Méningite tuberculeuse . . .	10	4	10	10	10	0

tions positives. Cette dernière proportion concorde approximativement avec celle indiquée par Massias qui rapporte 2 résultats positifs sur 6 cas de méningite tuberculeuse.

De même, la réaction de Vernes a toujours été négative pour 40 liquides céphalo-rachidiens de déments précoces examinés, tandis qu'elle a été positive pour tous les liquides de méningite tuberculeuse. Dans ces derniers cas, l'index de Vernes oscillait entre 60-392; généralement il dépassait largement 100.

La recherche du pouvoir antigénique du liquide céphalo-rachidien montre, comme on le verra dans la partie droite du tableau I, des résultats complètement négatifs pour 12 cas de démence précoce et 6 cas d'autres maladies mentales. De même les 10 cas de méningite tuberculeuse ont donné un résultat négatif, et cela malgré la présence de bacilles tuberculeux décelables au microscope dans certains liquides.

Etant donné que les recherches de Valtis, Coste et van Deinse ont paru montrer que la démence précoce serait en rapport non avec le bacille tuberculeux ordinaire, mais avec l'ultravirus tuberculeux, j'ai examiné, en outre, une série de liquides céphalo-rachidiens de déments précoces avec un filtrat de jeunes cultures d'une souche (Gijshman) d'un bacille tuberculeux riche en ultravirus, suivant les expériences de Valtis et van Deinse, et d'autre part avec un filtrat d'organes d'un cobaye tuberculisé trois semaines auparavant. Si le premier filtrat a démontré un effet antigénique — quoique faible — le

deuxième, par contre, était complètement inactif vis-à-vis d'un sérum antituberculeux.

Ces deux filtrats n'ont donné aucune réaction avec les liquides céphalo-rachidiens étudiés.

J'ai d'ailleurs répété la réaction de fixation avec une série de liquides en l'espace de quatre à huit semaines espérant que, d'accord avec les observations d'Auguste sur le sérum des tuberculeux, cet examen répété pourrait déceler une réaction devenue ultérieurement positive. Mais, en aucun cas, je n'ai observé de changement du premier résultat négatif.

II. — RECHERCHE DES ANTICORPS TUBERCULEUX DANS LE SANG.

Outre le liquide céphalo-rachidien, j'ai étudié le sérum des déments précoces et d'autres malades mentaux. Les sérums ont été étudiés au point de vue de la recherche des anticorps selon la technique de Calmette-Massol avec l'antigène méthylé de Boquet-Nègre. Pour exclure les résultats non spécifiques causés par une réaction syphilitique, chaque sérum fut aussi examiné vis-à-vis d'un antigène syphilitique. Les sérums furent encore examinés au point de vue de la réaction de Vernes.

TABLEAU II. — Sang.

	RÉACTION DE FIXATION		RÉACTION DE VERNES	
	Nombre total de cas examinés	Réactions positives	Nombre total de cas examinés	Réactions positives
Démences précoces	65	14	47	5
Autres maladies mentales . .	50	0	38	1

Comme il ressort du tableau II, j'ai trouvé 14 cas positifs sur 65 sérums de déments précoces (= 21,5 p. 100), parmi lesquels 4 cas étaient fortement positifs (10 unités et plus d'alexine fixées) et 10 faiblement positifs [5 unités d'alexine fixées]. Par contre, tous les sérums témoins (50), provenant d'autres malades mentaux non déments précoces, furent trouvés négatifs. Cependant, il me semble que cette surprenante absence de

toute réaction positive dans le groupe témoin doit être considérée plutôt comme un hasard dû au nombre relativement faible des cas examinés. Car, c'est un fait bien connu que, dans l'examen sérologique, chez des sujets non atteints d'une tuberculose manifeste, on trouve toujours un certain pourcentage de réactions positives. Par exemple, dans mon autre travail avec l'antigène de Witebsky, Klingenstein et Kuhn, j'ai trouvé, sur 142 témoins indemnes de tuberculose, 3,5 p. 100, et avec l'antigène méthylique sur les rhumatisants non tuberculeux dans un travail en cours, 8,5 p. 100 de réactions de fixation positives.

La réaction de Vernes n'a été positive que dans 5 cas sur 47 sérums de déments précoces examinés (= 10,6 p. 100) où l'index oscillait entre 32 et 76 et encore était-elle parfois en contradiction avec la réaction de fixation donnant des résultats positifs avec des sérums inactifs vis-à-vis de l'antigène méthylique.

Quant aux sérums témoins d'autres malades mentaux examinés, la réaction de Vernes était sur 38 cas une fois positive (sérum d'un syphilitique) et deux fois douteuse (avec un index entre 20 et 30).

III. — RECHERCHE DE L'ALLERGIE TUBERCULINIQUE.

J'ai de plus étudié la possibilité de distinguer les déments précoces des autres malades mentaux par l'étude de l'allergie tuberculinique. Dans ce but, j'ai fait des cuti- et intradermo-réactions tuberculiniques chez les malades mis à ma disposition. La tuberculine a été employée telle quelle pour la cutiréaction et à la dose de 0 c. c. 1 d'une dilution au 1/5.000 pour la réaction intradermique. J'ai examiné également tous ces malades avec un filtrat de cultures jeunes de bacilles tuberculeux stérilisé par le chauffage qui, selon Valtis, Paiseau et van Deinse, est particulièrement riche en ultravirus tuberculeux. Ces auteurs ont observé, en effet, que les infections dues à l'ultravirus tuberculeux montrent souvent une allergie dirigée exclusivement contre l'ultravirus tuberculeux ou ses produits et non contre les bacilles tuberculeux ordinaires (« réactions dissociées »). Ce filtrat a été employé pour la réaction intradermique à la dose de 0 c. c. 1 dilué au 1/1.000. Les résultats des réactions tuberculiniques ont été notés vingt-quatre et quarante-

huit heures après l'injection. Le maximum de la réaction a été atteint, en général, après quarante-huit heures.

Avec cette méthode, j'ai examiné en tout 97 malades dont 50 étaient des déments précoces et 47 atteints d'autres maladies mentales. Sur les 50 déments précoces, 48 (= 96 p. 100) montraient une réaction allergique positive tandis que sur les 47 témoins 43 (= 91,5 p. 100) cas étaient positifs. En général, la réaction dermique était plus prononcée que la cuti-réaction. Parfois, cette dernière faisait entièrement défaut tandis que la réaction dermique était positive. La réaction avec l'ultravirus, effectuée à une dilution à 1/1.000, montrait, en général, la même intensité que la cuti-réaction tuberculinique. Cependant, à des concentrations plus élevées de l'ultravirus (pur ou dilué au 1/10), cette réaction devenait aussi forte que la réaction dermique avec la tuberculine.

Une réaction dissociée dans le sens exposé ci-dessus n'a jamais été constatée. Ce fait n'est pas étonnant vu le haut pourcentage des réactions tuberculiniques positives. Dans ces conditions, la possibilité de la mise en évidence d'une réaction dissociée est beaucoup plus réduite que dans les infections à l'ultravirus du premier âge étudiées par Valtis, Paiseau et van Deinse où l'allergie tuberculinique n'est pas encore très fréquente. Il est cependant intéressant de constater que les réactions allergiques étaient souvent plus intenses chez les déments précoces que chez les autres malades mentaux. Parfois, les déments précoces présentaient des infiltrations plus larges, allant jusqu'à la grandeur d'une pièce de 10 francs, avec une rougeur intense et quelquefois même avec une petite nécrose centrale. J'ajouterai que tous les cas donnant une réaction de fixation d'alexine positive avaient aussi des réactions allergiques positives.

DISCUSSION DES RÉSULTATS.

Les résultats de ces recherches me conduisent aux constatations suivantes : l'analyse sérologique des liquides céphalo-rachidiens n'a pas fourni le moindre argument en faveur de l'étiologie tuberculeuse de la démence précoce ni par la recherche des anticorps et du pouvoir antigénique de ces liquides, ni par leur examen selon la méthode de Vernes. Il faut

cependant remarquer que, même dans la méningite tuberculeuse, bien définie dans son étiologie, la présence des anticorps tuberculeux dans le liquide céphalo-rachidien n'est décelable que dans une partie des cas, et l'examen du pouvoir antigénique est tout à fait négatif.

Une certaine différence entre les déments précoces et les autres malades mentaux a pu être constatée par la recherche des anticorps tuberculeux contenus dans le sérum sanguin de ces malades. Mais le pourcentage de 21,5 p. 100 de cas positifs, trouvés chez les déments précoces, est trop faible pour qu'on en puisse conclure au rôle étiologique de la tuberculose dans l'apparition de la démence précoce. S'il résulte de ces recherches comparatives, effectuées sur deux groupes de malades du même asile, vivant dans les mêmes conditions, que les déments précoces semblent être plus atteints par l'infection tuberculeuse — fait sur lequel l'attention a été attirée par les auteurs déjà mentionnés — mes recherches sérologiques ne permettent pas d'affirmer qu'il y a dans les relations entre la tuberculose et la démence précoce des rapports plus étroits qu'une simple « corrélation des dispositions héréditaires » (Luxemburger). L'étude de l'allergie tuberculinique ne permet pas non plus de se prononcer sur le rôle étiologique de la tuberculose dans la démence précoce, le pourcentage des cas d'allergie positive n'étant pas assez différent entre les déments précoces et les autres malades mentaux. Quant à l'intensité des réactions allergiques, souvent plus fortes chez les déments précoces, ce fait, à mon avis, doit être attribué à l'état général des malades plutôt qu'à l'influence spéciale du virus tuberculeux.

CONCLUSIONS.

1° Sur 42 liquides céphalo-rachidiens de déments précoces examinés, ni la présence d'anticorps, ni la présence d'antigènes tuberculeux ne furent constatés;

2° Sur 10 liquides céphalo-rachidiens de méningites tuberculeuses, 4 seulement contenaient des anticorps tuberculeux, mais aucun n'a montré de pouvoir antigénique;

3° La réaction de Vernes fut toujours négative pour les liquides céphalo-rachidiens de déments précoces et positive

pour tous les liquides céphalo-rachidiens de méningites tuberculeuses ;

4° La recherche des anticorps tuberculeux a été positive dans 21,5 p. 100 des 65 sérums de déments précoces examinés, tandis qu'elle fut toujours négative pour 50 sérums témoins d'autres malades mentaux. La réaction de Vernes a été positive dans 10,7 p. 100 des cas du premier groupe et une fois seulement dans ceux du deuxième.

5° Les cuti- et intradermoréactions à la tuberculine et à un filtrat de bacilles tuberculeux jeunes, riche en ultravirus, ont donné des résultats positifs chez 96 p. 100 de déments précoces contre 91,5 p. 100 chez d'autres malades mentaux. La réaction allergique chez les déments précoces était souvent plus marquée que chez les autres malades mentaux. Les réactions dissociées ne furent jamais observées.

6° Les résultats obtenus permettent seulement de conclure à la fréquence de la tuberculose chez les déments précoces et non à son rôle étiologique dans cette affection.

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude à la Fondation Rockefeller pour l'aide qu'elle a bien voulu m'accorder.

BIBLIOGRAPHIE

- AUGUSTE. *C. R. Soc. Biol.*, **114**, 267, 1933.
BALDI (F.). *C. R. Soc. Biol.*, **115**, 260, 1934.
BARUK (H.), BIDERMAN et ALBANI. *Paris méd.*, **85**, 166, 1932; *Soc. méd. Psych.*, 24 octobre 1932.
BECK (A.). *Klin. Wochenschr.*, **12**, 1280, 1933; *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1934.
BONASERA, *Pisani*, **45**, 1925.
CLAUDE (H.) et ROSE (F.), *Encéphale*, 1908.
CLAUDE (H.), VALTIS (J.), COSTE (F.) et VAN DEINSE. *Encéphale* 1933.
CONTINI. *C. R. Soc. Biol.*, **111**, 682, 1932.
GANTER. *Tuberkulose*, **6**, 84, 1926.
KINDERMANN (V.) et HOFMANN (R.). *Med. Klin.*, **20**, 1609, 1933.
KOTTMANN cit p. MANNTUEFFEL, *Med. Klin.*, 1932.
LOEWENSTEIN (E.). *Münch. Med. Wochenschr.*, 1931; *Med. Klin.*, 1932.
LUXEMBURGER. *Zeitschr. Neur.*, **122**, 1922.
MASSIAS. *C. R. Soc. Biol.*, **87**, 198, 1922.
MEYER et SCHOEDE. *Psych. neur. Wochenschr.*, 1931.
PUCA. *C. R. Soc. Biol.*, **113**, 359, 1933.
QUERANGAL DES ESSARTS. *Arch. Inst. Prophyl.*, **3**, 389, 1931; **5**, 408, 1933.
VALTIS (J.), COSTE (F.) et VAN DEINSE. *Acad. de Médecine*, 6 juin 1933.
VALTIS (J.), PAISSEAU et VAN DEINSE. *La Presse Médicale*, n° 10, 185, 1934.
VIE. *Soc. de Psych. Encéphale*, **25**, 1930.
ZALLA. *Riv. Pat. nerv.*, **27**, 1922; **28**, 1923.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES RÉACTIONS ALLERGIQUES CROISÉES DANS LA TUBERCULOSE ET LA BRUCELLOSE

par W. SARNOWIEC.

(*Institut Pasteur. Laboratoires de recherches sur la tuberculose.*)

On sait que diverses bactéries ou divers extraits bactériens sont susceptibles de provoquer chez les animaux tuberculeux des réactions analogues à celles que détermine l'injection de tuberculine ou de suspensions de bacilles de Koch.

Ainsi, Selter et Tancré [1] ont constaté que les tuberculeux réagissent à des injections de diverses bactéries, entre autres avec le *B. coli*. Mais alors que la réaction tuberculinique n'atteint son maximum qu'au bout de quarante-huit heures, pour décroître ensuite lentement, la réaction non spécifique est plus précoce et atteint son acmé au bout de vingt et une heures.

P. Bordet [2a] a également réussi, par injection sous-cutanée à des cobayes tuberculeux d'une émulsion de *B. coli* dans de l'eau physiologique, à obtenir des lésions hémorragiques et nécrotiques analogues à celles qui définissent le phénomène de Koch. Le *B. coli* provoque, lorsqu'il est inoculé dans les veines, les divers symptômes qui caractérisent l'intoxication tuberculinique, entre autres la réaction hémorragique intense au pourtour des foyers d'infection et la reviviscence des cicatrices d'anciennes intradermo-réactions à la tuberculine.

Stroem [3] a constaté que les cobayes tuberculeux sont sensibles à l'injection de bacilles de Bang. De même, Zinsser et Tamiya [4] ont obtenu une réaction à la tuberculine injectée chez des cobayes sensibilisés par ces germes.

J'ai effectué des recherches analogues en vue d'étudier l'action de l'abortine sur les animaux tuberculeux et celle de la tuberculine sur les animaux infectés par *Brucella bovis*. Je me suis

attaché particulièrement, d'une part, à mettre en évidence le rapport de l'intensité des réactions avec l'évolution de la tuberculose chez les cobayes; d'autre part, à vérifier comment se comportent ces réactions avec un antigène que des expériences antérieures m'avaient montré être très actif [5a].

La nécessité absolue d'avoir un antigène d'une grande activité a été mise pour la première fois en évidence par Burnet [6] pour déceler la Brucellose; elle a été confirmée par nos recherches sur la *Brucella bovis* [5b].

Enfin, me fondant sur les résultats obtenus par P. Bordet [2b], qui a constaté que les cobayes vaccinés par le BCG sont sensibles au *B. coli*, j'ai recherché si ces animaux ne présentaient pas une sensibilité analogue à l'abortine.

TECHNIQUE EMPLOYÉE ET CARACTÈRES DES RÉACTIONS OBSERVÉES.

Au cours de mes essais, j'ai utilisé la tuberculine brute étendue au 1/10. L'abortine fut employée :

1° sous forme de filtrat de culture, préparé suivant la technique de Burnet [6] (*abortine A*);

2° sous forme d'émulsion bactérienne, préparée suivant notre technique [5c] (*abortine B*).

J'ai employé l'abortine sous ces deux formes pour vérifier s'il existe une différence dans les réactions qu'elle provoque. Effectivement, j'ai constaté que seule l'abortine B donne des résultats chez les cobayes et les bovidés infectés de Brucellose. Seule l'abortine B préparée avec la souche « D », mise à notre disposition par M. Rinjard, avait la valeur d'un bon antigène.

La tuberculine et l'abortine étaient utilisées en injections intradermiques (doses de 0 c. c. 1), après épilation du flanc des animaux soumis à l'expérimentation.

Les cobayes étaient infectés avec des bacilles bovins (souche Vallée) au 1/1.000, 1/2.000 et 1/4.000.000 de milligramme, ainsi qu'avec des produits tuberculeux.

Quant à l'infection des cobayes par le bacille de Bang, elle était effectuée par inoculation intrapéritonéale (à la dose de 1 c. c. 5), d'une émulsion épaisse de cultures de diverses souches de bacilles de Bang (D, C, Douville et Thivet),ensemencées depuis quarante-huit heures sur bouillon ou sur gélose ordinaires.

Les cobayes tuberculeux ont été soumis à l'expérimentation un, deux ou trois mois après l'infection, ceux infectés par les bacilles de Bang ont été éprouvés au bout de quatorze jours.

Les cobayes vaccinés par le BCG (dose de 1 centigramme et 1 milligramme) ont subi l'épreuve quatre à six semaines après cette inoculation (sous-cutanée).

D'après Burnet, les signes qui caractérisent la réaction sont par ordre d'importance :

- 1° L'œdème ;
- 2° La douleur ;
- 3° La rougeur.

La douleur peut manquer, surtout chez les cobayes.

Dans mes expériences, la réaction positive a été caractérisée comme il suit :

Forte (notation + +) : Œdème très accentué, pouvant atteindre 6 à 12 millimètres environ de diamètre, rougeur de dimensions correspondant à l'œdème ; durée deux jours environ.

Très forte (+ + +) : Signes locaux observés dans la réaction ci-dessus atteignant 18 millimètres ; durée trois jours environ.

Les réactions provoquées par l'abortine ne produisent jamais les nécroses que l'on observe avec la tuberculine. La tuberculine a toujours donné une réaction négative chez des cobayes infectés de Brucellose.

EXPÉRIENCES.

Infection des cobayes. — Essais avec l'abortine B (corps microbiens) sur des animaux tuberculeux.

EXPÉRIENCE 1. — Les réactions intradermiques ont été effectuées sur des cobayes trois mois après l'inoculation.

Groupe a. — 9 animaux ont été inoculés (4 les 14 et 28 décembre 1932 et les autres le 25 janvier 1933) avec des produits virulents (crachats tuberculeux).

L'épreuve avec l'abortine B a été positive dans 3 cas, dont 2 (+ + +) et 1 (+ +).

Groupe b. — Sur 4 cobayes infectés (2 le 10 mars 1933, 1 le 18 février 1933 et 1 le 22 février 1933) avec des produits virulents (foie et poumons tuberculeux broyés), la réaction a été positive dans 2 cas : 1 (+ + +) et 1 (+ +).

Groupe c. — Sur 5 cobayes infectés (le 13 juillet 1933) avec 1/000.000 de milligramme des bacilles bovins (souche Vallée), 2 sujets ont réagi (+ +).

Groupe d. — Sur 15 cobayes inoculés avec des bacilles bovins (souche Vallée), le 27 juillet 1933, dont 8 avec une suspension au 1/1.000 et 7 au 1/000.000 de milligramme, l'intradermo-réaction a été positive dans 3 cas : 1 (+ + +) et 2 (+ +).

EXPÉRIENCE 2. — Effectuée sur des cobayes infectés depuis deux mois.

Groupe a. — Sur 8 cobayes inoculés avec des bacilles bovins (souche Vallée) au 1/000.000 le 27 septembre 1933, la réaction a été positive dans 2 cas 1 (+ + +) et 1 (+ +).

Groupe b. — Sur 12 cobayes infectés le 10 octobre 1933 avec des produits virulents (foie et poumons tuberculeux broyés), on a observé 2 réactions positives : 2 (+ +).

Groupe c. — 7 cobayes ont été inoculés (3 le 24 novembre 1933 et les autres le 12 décembre 1933 avec 1/000 de bacilles bovins (souche Vallée). L'épreuve a été positive dans 1 cas (+ +).

EXPÉRIENCE 3. — Effectuée un mois après l'inoculation.

Groupe a. — Sur 6 cobayes inoculés (le 24 décembre 1933) avec des bacilles bovins (souche Vallée) au 1/2.000, un seul a présenté une réaction positive (+ +),

Groupe b. — Sur 15 cobayes infectés avec des bacilles bovins (souche Vallée) au 1/000, le 28 décembre 1933, la réaction a été positive dans 2 cas (+ +).

Groupe c. — Sur 9 cobayes inoculés le 15 janvier 1934 avec des bacilles bovins (souche Vallée) au 1/000.000 de milligramme, la réaction a été négative dans tous les cas.

COBAYES VACCINÉS PAR LE BCG.

EXPÉRIENCE 1. — Sur 28 cobayes inoculés (10 le 30 octobre, 12 le 2 décembre et 6 le 19 décembre 1933) avec 1 centigramme de BCG, et qui ont été éprouvés après quatre semaines, on n'a observé que quelques réactions positives locales (très faibles), dont il n'a pas été tenu compte.

EXPÉRIENCE 2. — Sur 30 cobayes vaccinés avec 0 centigr. 1 de BCG dont 12 le 26 septembre, 8 le 19 octobre et 10 le 27 novembre 1933, et qui ont été éprouvés après six semaines, la réaction dermique n'a été positive que chez quelques sujets. On n'a observé que très rarement un épaississement rosé de la peau.

SUJETS HUMAINS TUBERCULEUX.

Quelques essais ont été effectués à l'Hôtel-Dieu à Paris sur 4 sujets (3 hommes et 1 femme) atteints de tuberculose clinique.

La réaction consécutive à l'injection d'abortine B consiste en un œdème cutané qui débute vers la quatrième heure. Cet œdème, rouge et douloureux, persiste pendant vingt-quatre heures et plus. La réaction présente des caractères très voisins de ceux des réactions à la tuberculine (1).

(1) Pour mieux les comparer, nous avons fait une intradermo-réaction à la tuberculine sur l'autre bras.

Elle a été positive dans 3 cas (2 hommes et 1 femme).

L'abortine A, injectée à dose égale, n'a donné aucune réaction.

7 sujets normaux (3 femmes et 4 hommes), dont 2 vétérinaires ont servi de témoins. La réaction a été négative dans 5 cas, et dans les 2 autres (chez les vétérinaires), elle a été positive (+ + +).

Le taux agglutinant pour les 5 cas négatifs était nul, tandis que, pour les 2 derniers cas, il a été de 1/50 et 1/100.

Les réactions positives à l'abortine chez ces derniers sujets s'expliquent par la fréquence de leurs contacts avec des animaux atteints de brucellose. L'un d'eux avait d'ailleurs été atteint de cette maladie.

BOVIDÉS ATTEINTS DE BRUCELLOSE.

EXPÉRIENCE 1. — Elle a été effectuée dans une exploitation près de Chartres, sur 16 vaches dont 5 avaient avorté. Les deux antigènes (l'abortine B et la tuberculine) ont été utilisés à la dose de 0 c. c. 2, et ils ont été injectés de chaque côté du corps.

L'abortine B a provoqué une réaction se traduisant par un œdème qui atteignait le volume d'un œuf de pigeon chez 3 vaches, qui avaient avorté depuis cinq ou six mois, et le volume d'une noisette (réaction encore positive) chez 2 vaches ayant avorté depuis huit mois (1).

Le taux agglutinant pour les premières vaches était de 1/100 à 1/300, pour les secondes de 1/30 à 1/50.

La tuberculine a provoqué également une réaction locale chez les mêmes vaches, mais elle était moins marquée. Elle atteignait le volume d'une noisette. Les autres vaches (11 sujets) ont donné avec les deux antigènes des résultats négatifs.

5 génisses indemnes, d'une autre étable, servaient de témoins et n'ont présenté aucune réaction.

DISCUSSION DES RÉSULTATS OBTENUS.

I. RÉSULTATS DES EXPÉRIENCES EFFECTUÉES SUR LES COBAYES TUBERCULEUX. — Des expériences précédentes, il ressort que dans certains cas, les cobayes tuberculeux peuvent réagir à l'injection de suspension de bacilles de Bang tués (abortine B).

(1) L'existence de la brucellose bovine dans cette étable avait été établie par l'examen du sang au Laboratoire national de recherches de l'Institut de recherches agronomiques.

La réaction est d'autant plus marquée que la maladie a été contractée depuis un temps plus long :

On obtient 30 p. 100 de réactions positives sur les cobayes inoculés depuis trois mois; 18 p. 100 sur ceux inoculés depuis deux mois; 10 p. 100 sur ceux inoculés depuis un mois.

Il faut remarquer que la réaction dépend en grande partie de l'individualité de l'organisme. De plus, elle n'est pas véritablement typique, c'est-à-dire qu'elle ne présente pas exactement les mêmes caractères que les réactions obtenues avec la tuberculine.

Remarque. — La tuberculine essayée sur 33 cobayes infectés de brucellose bovine n'a jamais donné de réaction positive. Mais ces cobayes ont fortement réagi à l'abortine B [5 a] (1).

Enfin, les cobayes vaccinés par le BCG ne réagissent pas à l'abortine A et B.

Tous ces résultats sont en accord avec ceux de Stroem [3] qui a obtenu des réactions positives à l'abortine chez des cobayes tuberculeux éprouvés et des réactions toujours négatives à la tuberculine chez des cobayes infectés par le bacille de Bang.

J'attribue les réactions plus marquées que j'ai observées à l'activité plus grande de l'antigène employé. Cependant aucune de ces réactions n'a abouti à la nécrose.

Quant aux expériences de Zinsser et Tamiya [4] effectuées, d'une part, sur des cobayes infectés de brucellose et traités par la tuberculine, d'autre part, sur des cobayes tuberculeux traités par l'abortine, elles ont donné des résultats légèrement différents des nôtres. Ceci s'explique, dans le premier cas, par le fait que les réactions étaient si faibles que nous n'en avons pas tenu compte; dans le second, par le petit nombre de sujets [2] utilisés par ces auteurs.

II. RÉSULTATS OBTENUS CHEZ L'HOMME TUBERCULEUX. — L'abortine B (corps microbiens) a donné une réaction locale, analogue à celle que donne la tuberculine, quoique plus précoce, débutant au bout de vingt-quatre heures, pour disparaître au bout de vingt-quatre heures.

(1) Parfois, on observe chez les cobayes témoins (7 cas sur 12) un épaississement rosé de la peau d'un diamètre de 5-6 millimètres, avec l'abortine B.

Quant à l'abortine B (filtrat de culture), elle n'a jamais produit de réaction locale, ainsi que l'avaient déjà constaté Burnet [6], Dubois et Solier [7].

III. RÉSULTATS OBIENUS CHEZ LES BOVIDÉS ATTEINTS DE BRUCELLOSE.

— Sur les bovidés atteints de brucellose bovine, on obtient des réactions positives bien marquées seulement avec l'abortine B, tandis que la tuberculine ne provoque qu'une réaction locale faible.

Etant donné que cette réaction ne s'est produite que chez des vaches qui avaient avorté et qui avaient donné une forte réaction à l'abortine, ces résultats tendent à montrer qu'il existe chez les bovidés atteints de brucellose une certaine sensibilité à la tuberculine.

RÉSUMÉ.

Les résultats qui précèdent peuvent être résumés comme il suit :

1° Les cobayes tuberculeux éprouvés avec l'abortine (corps microbiens) réagissent dans un certain nombre de cas, mais on n'observe jamais la nécrose que donne la tuberculine. L'intensité de la réaction est d'autant plus grande que la maladie est plus avancée.

2° Les cobayes infectés de brucellose bovine ne réagissent pas à la tuberculine.

3° Les cobayes vaccinés au BCG ne donnent aucune réaction avec l'abortine (corps microbiens ou filtrat de culture).

4° L'abortine (corps microbiens) peut provoquer chez les hommes atteints de tuberculose une réaction analogue à la réaction tuberculinique, mais plus précoce.

5° Les bovidés atteints de brucellose réagissent faiblement, parfois, à la tuberculine.

6° L'antigène non spécifique donne une réaction moins caractéristique que l'antigène spécifique. D'ailleurs, ce phénomène ne se produit que dans un certain nombre de cas : il est surtout fonction des propriétés individuelles des organismes.

Il est donc nécessaire d'en tenir compte chaque fois que l'on

voudra poser le diagnostic tant de tuberculose que de brucellose par les méthodes allergiques, surtout lorsque l'antigène est constitué par une émulsion de corps microbiens.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] SELTER (H.), TANCRÉ. *Beitr. z. Klinik d. Tub.*, vol. 60, 1925.
- [2 a] BORDET (P.). *C. R. Soc. de Biol.*, 107, 1931, p. 622.
- [2 b] BORDET (P.). *C. R. Soc. de Biol.*, vol. 106, 1931, p. 1251.
- [3] STROEM (A.). *The Journ. of Inf. Dis.*, vol. 48, 1931.
- [4] ZINSSER (H.) et TAMIYA (J.). *Journ. of Experim. med.*, vol. 47, 1926.
- [5 a] SARNOWIEC (W.). *C. R. Soc. de Biol.*, vol. 115, 1934.
- [5 b] SARNOWIEC (W.). *Wiadomosci Weterynaryjne*, n° 154, Varsovie 1933.
- [5 c] SARNOWIEC (W.). *Mémoires de l'Institut National Polonais d'Economie rurale*, J. XII, livraison 1, 1931.
- [6] BURNET (Et.). *Arch. Inst. Pasteur de l'Afrique du Nord*, S. 11. fasc. juin 1932.
- [7] DUBOIS (Ch.) et SOLIER (N.). *Ces Annales*, 47, 1931

LA LUTTE CONTRE LA MALADIE DU SOMMEIL AU CAMEROUN,

par G. LEDENTU.

Dans le numéro d'avril 1932 de ces *Annales*, mon camarade et ami Jamot a exposé sous ce titre l'évolution de la trypanosomiase dans le Territoire sous mandat de 1924 à 1930 et les résultats tout à fait remarquables obtenus par la Mission de prophylaxie dont il fut l'animateur pendant cinq années. C'est la suite de cette évolution que l'on va tenter d'esquisser ici.

Rappelons, avant d'aborder le sujet, que la Mission de prophylaxie avait été supprimée en 1931 et transformée en un service autonome qui fut lui-même intégré l'année suivante dans l'assistance médicale indigène.

La crise économique était aiguë. De 36 agents sanitaires européens et de 400 auxiliaires indigènes, il fallut réduire le service au minimum compatible avec la sécurité. Le nouvel organisme, dont le centre fut laissé à Ayos, en plein foyer épidémique, comporta cinq équipes de prospection, composées chacune d'un médecin et de vingt infirmiers, plus une douzaine d'équipes de traitement constituées d'un agent sanitaire européen et de trois infirmiers.

L'organisation générale, qui avait fait brillamment ses preuves, fut donc entièrement respectée et mise simplement en accord avec des possibilités budgétaires amoindries. On verra plus loin qu'un renforcement du service a été réalisé en 1934.

Nous suivrons dans cet exposé l'ordre adopté par Jamot dans le mémoire précité; nous reprendrons, le plus souvent, les faits où il les a laissés, priant le lecteur de bien vouloir se rapporter à ce travail pour les opérations antérieures à 1931.

Marche de la maladie dans les zones épidémiques.

(Taux de morbidité initiale partout supérieur à 15 p. 100.)

SUBDIVISION DE YAOUNDÉ.

a) LES MVÉLÉS. — Les Mvélés-est qui, de 1927 à 1930, avaient vu leur index de virus en circulation ramené de 52 p. 100 à 1,5 p. 100, furent visités pour la quatrième fois pendant le dernier trimestre 1932. On put constater que le nombre des rechutes et des contaminations nouvelles avait diminué de près de moitié sur celui de la précédente prospection. 20.175 indigènes examinés ne donnèrent que 97 nouveaux malades (0,75 p. 100). Sur 7.900 trypanosomés, il n'y avait que 66 rechutes.

« L'état de la population est en général excellent, écrivait le D^r Roy, et n'offre pas de différences avec celui des populations n'ayant jamais été atteintes par la maladie du sommeil. Parmi les porteurs de trypanosomes rares sont ceux parvenus à une période avancée de la maladie, les grabataires sont exceptionnels. »

Même régression chez les Mvélés-ouest qui n'avaient pas été revus depuis trois ans : 16.575 visités, 57 nouveaux malades, soit 0,34 p. 100 de contaminations nouvelles.

On peut donc conclure que l'épidémie est nettement maîtrisée en pays Mvélé et que ce résultat a été acquis rapidement, sans retour offensif de la maladie, ainsi qu'il ressort du tableau suivant :

TRIBUS	ANNÉES	POPULATION visitée	NOMBRE de porteurs de germes	INDICE de virus en circulation
Mvélés-est . .	1927	17.993	9.368	52
	1928	19.006	336	1,79
	1930	19.685	287	1,5
	1932	20.175	165	0,87
Mvélés-ouest . .	1927	14.882	3.369	36
	1928	15.443	140	0,9
	1932	16.575	87	0,52

b) LES TSINGAS. — En dix-huit mois, l'indice de virus circulant avait été ramené, dans cette tribu, de 18,6 p. 100 à 1,4 p. 100. Ce résultat de 1928 se maintenait sans changement à la troisième prospection (mars-avril 1931), mais s'améliorait en octobre 1932 : 3.468 indigènes visités ne donnaient plus que 21 nouveaux malades (0,7 p. 100) et 9 rechutes seulement étaient constatées sur 630 anciens trypanosomés. Au total 30 porteurs de germes, soit un indice de virus en circulation de 0,8 p. 100.

c) LES GROUPEMENTS BANÉS ET YAOUNDÉS AU SUD-EST DU CHEFLIEU. — L'étude détaillée de la morbidité après la prospection des Banés en 1927 montrait que les villages appartenant au groupement de N'Kolafamba (20 kilomètres est de Yaoundé) présentaient de fort indices de virus en circulation, mais que la maladie décroissait en se rapprochant de Yaoundé. En 1929, la situation se renversait : la trypanosomiase s'installait dans les villages situés sur les grandes voies de communication, dans un secteur de 15 kilomètres de rayon inscrit au sud-est de Yaoundé, entre la route d'Akonolinga et celle M'Balmayo.

Malgré les prospections et les traitements renouvelés, la situation reste sensiblement stationnaire, comme il ressort des quelques chiffres suivants :

	1927	1929	1931	1932	1933
Mahadan I.	1,98	5,64	3,5	3,6	4,3
Mvan.	0,67	8,13	5,8	6,1	4,5
Kondongui	0,30	11,63	10,3	6,1	3,7
Ekié.	1,91	11,63	11,6	9,4	3,4
Meyo	0	7,28	3,6	5,1	2,4
N'Komo II.	0,33	7,33	9,9	6,8	5,6

La comparaison de ces indices de virus montre la brusque poussée de l'épidémie malgré le traitement qui suivit la prospection de 1927 et, d'autre part, la ténacité de ces foyers qui ne régressent que lentement, ou même augmentent, malgré les traitements renouvelés.

En résumé, pour la zone épidémique de Yaoundé, régression rapide chez les Mvélés, un peu plus lente chez les Tsingas, recru-

descence brusque et persistance de la maladie aux portes mêmes de Yaoundé, malgré l'action incessante du poste de surveillance.

SUBDIVISION D'AKONOLINGA.

De 1922-1923 à 1927-1928, l'indice de virus circulant avait régressé de 42 à 48 p. 100 (contaminations nouvelles 23 p. 100). Deux ans plus tard (1930), ce dernier indice n'était plus que de 2 p. 100.

En 1931 (juin-août), une nouvelle visite de la totalité de la subdivision fut effectuée. Au nord du Nyong, sur 27.938 visités, 106 nouveaux malades seulement furent dépistés, soit 0,6 p. 100 de la population indemne de 1930. Chiffres bien inférieurs à ceux de cette dernière prospection (309 malades, 1,8 p. 100).

Au sud du Nyong, 26.333 indigènes ne donnèrent que 63 nouveaux malades, soit cinq à six fois moins que l'année précédente. L'index de morbidité nouvelle s'établissait à 0,29 p. 100 contre 2,2 p. 100.

Les bons résultats constatés en 1930 s'étaient donc nettement affirmés. Partout les indigènes jouissaient d'un excellent état général, plus de mortalité élevée, plus de grabataires.

Moins de deux ans plus tard cependant (mars-mai 1933), on pouvait constater que la maladie n'avait pas été terrassée. Les tribus Yébékolo, Omvang et Maka nord présentaient, en effet, des index de morbidité nouvelle et de virus circulant légèrement supérieurs à ceux de 1931.

La maladie du sommeil n'y est pas d'ailleurs uniformément répartie : sur 57 villages qui forment la tribu Yébékolo, 22 sont indemnes. Les plus touchés forment une bande parallèle au Nyong, d'Akonolinga à la limite de la subdivision d'Abong-Mbang, bande qui remonte ensuite le long de la frontière de la subdivision de Doumé. Le plus fort indice de virus en circulation y est de 3,48 p. 100 (Niamvou).

La résistance considérable qu'oppose au traitement ce virus trypanique est mise en évidence par le fait qu'une des régions les plus atteintes est toute proche du centre d'Ayos où les malades sont soignés en permanence. Aux portes d'Ayos, on trouve des taux de virus de 1,30 et de 1,92 p. 100.

De même chez les Omvangs : des 12 villages qui constituent

cette tribu, 4 sont indemnes, 4 ont un indice inférieur à 0,5 p. 100, les 4 derniers, dont le taux de virus va de 1,24 à 3,42 p. 100, sont situés à proximité d'Ayos et, par conséquent, du Nyong. Le pouvoir contaminateur de celui-ci est plus grand que le pouvoir stérilisateur de celui-là.

Yébékolos Omvangs et Makas nord représentent environ 26.000 individus, soit plus du tiers de la population totale de la subdivision. Globalement, les Omvangs et les Makas nord sont de beaucoup les plus touchés : le taux de virus circulant a doublé chez les premiers (1,24 p. 100 contre 0,6 p. 100) et triplé chez les seconds (1,51 contre 0,5).

Par ailleurs, l'index de morbidité nouvelle est stationnaire (Yédoumas, Mbidas-Banés, Makas sud) ou en régression légère (Yambamas, Ssos, Yengonos, Mvogo-Niengué).

Pour l'ensemble de la subdivision, le taux des contaminations nouvelles passe de 0,49 à 0,59 p. 100 et celui du virus circulant de 0,74 et 0,68 p. 100.

D'une façon générale la population a augmenté, les naissances sont plus nombreuses que les décès et la proportion d'enfants est assez forte; la tribu Yengono, en particulier, paraît en plein essor. Le mal n'est donc pas très grand, mais cette petite recrudescence, d'ailleurs assez localisée, doit inciter à la vigilance la plus attentive.

Le tableau et le diagramme suivants résument la marche de l'épidémie dans l'ensemble de la subdivision.

	1922-1923	1927-1928	1930	1931	1933
Population recensée.	48.330	52.336	56.907		64.573
Population visitée.	44.474	48.472	53.059	54.271	56.159
Anciens malades.		14.828	21.551		17.388
Nouveaux malades.		7.973	639	169	230
Population trypanosomée	19.054	22.801	22.190		17.618
Index morbidité nouvelle, p. 100.	42	23	2	0,49	0,59
Index virus circulant, p. 100. . .		18	2,3	0,74	0,68

SUBDIVISION D'ABONG-MBANG.

En l'espace de dix années (1923-1932), cette subdivision, qui était la plus contaminée du territoire, a été visitée sept fois;

les quatre dernières visites ayant eu lieu sans interruption (1930, 1931, 1932, 1933).

La dernière prospection (septembre-octobre 1933) faite huit mois seulement après la fin du traitement consécutif à la tournée de 1932 ne devait pas tenir les espérances qu'on pouvait légitimement fonder sur une action aussi soutenue.

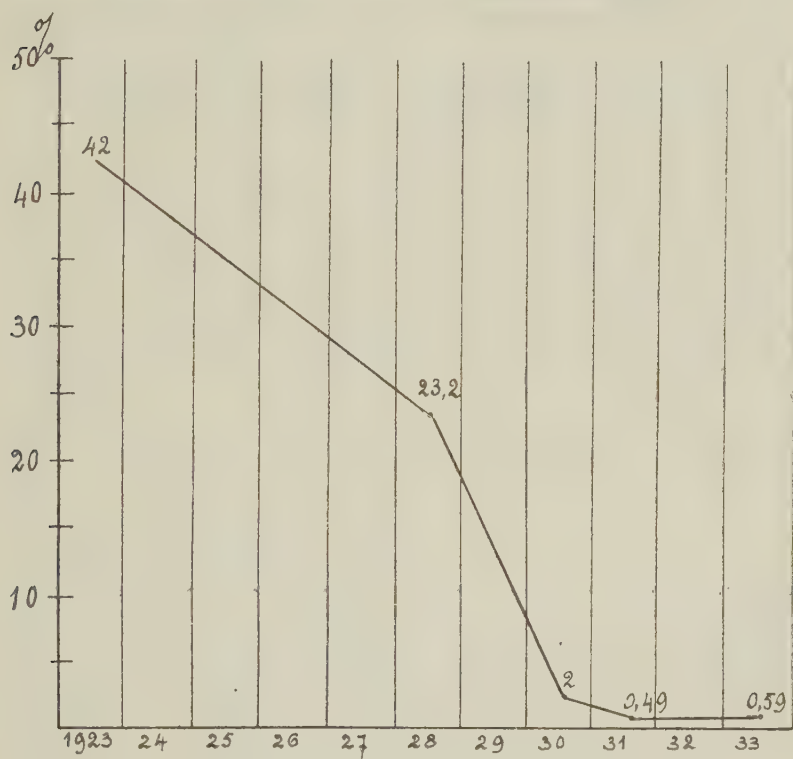


DIAGRAMME 1. — Evolution de la morbidité nouvelle dans l'ensemble de la subdivision d'Akonolinga.

a) TRIBU MAKÀ. — Le mémoire de Jamot a indiqué comment le foyer épidémique, d'abord limité en 1923 à l'ouest de la région Maka (Atok-Ayos), s'était propagé vers l'Est, en direction d'Abong-Mbang au cours des années 1925 à 1928.

En 1930, la portion Atok-Ayos était alors celle où l'index de virus ne dépassait pas 5 p. 100, tandis que la région proche d'Abong-Mbang présentait encore des taux de 13 à 24 p. 100.

Les prospections de 1931 à 1932 confirmèrent cette répartition

et accusèrent la diminution des index de virus qui n'étaient plus que de 2,12 en 1931 et de 1,7 en 1932.

En 1933, la répartition topographique reste la même; le plus grand nombre des villages fortement contaminés est situé immédiatement à l'ouest d'Abong-Mbang; ils occupent là, sur la piste qui longe la rive gauche du Nyong une étendue d'une vingtaine de kilomètres. Mais le taux du virus en circulation a augmenté : dans plusieurs villages il est voisin de 6 p. 100.

Au total, sur 37 villages que compte la tribu Maka, 11 ont des index de virus supérieurs à 3 p. 100, 8 des indices supérieurs à 1 p. 100, 3 sont indemnes.

Pour l'ensemble de la tribu Maka, sur 10.965 visités, dont 4.583 étaient d'anciens trypanosomés, il a été dépisté 89 nouveaux malades et 238 porteurs de germes. Le taux des contaminations nouvelles passe de 1,2 p. 100 l'année précédente à 1,52 p. 100 et celui du virus circulant de 1,7 à 2,17 p. 100.

Le tableau suivant résume l'évolution de la trypanosomiase chez les Makas :

ANNÉES	INDEX DE		
	Morbidité totale	Contaminations nouvelles	Virus en circulation
1923.	33		
1925-1926.	47,7	28	
1927-1928.	39,4	33,7	24,6
1930.	59,7	9,6	10,5
1931.	56,4	1,37	2,12
1932.	55,4	1,2	1,7
1933.	40,4	1,52	2,47

b) TRIBU BIKÉLÉ. — C'est également dans la région voisine d'Abong Mbang, aux sources du Long-Mafog, que cette tribu subit une recrudescence de la trypanosomiase.

En 1923, la piste située au nord de cette rivière était seule très contaminée; en 1926, la trypanosomiase avait envahi tous les villages de la piste sud et marquait une plus grande intensité dans ceux de la piste nord.

De 1927 à 1932, la situation s'améliorait, les index de virus passaient de 23,5 à 7,9-2,2, 1,02 p. 100. Toutefois, à cette der-

nière prospection, le foyer des sources de Long-Mafog commençait à se faire jour, on y trouvait des taux de virus allant de 2 à 4,6 p. 100.

Ce foyer s'est intensifié, en dépit du traitement immédiatement appliqué; en 1933, on a relevé des index de 7,5 p. 100, 8,1 p. 100 et même 10,9 p. 100. En dehors de cette zone, la région Bikélé ne présente que des indices faibles, oscillant autour de 1 p. 100.

Au total, sur 6.850 indigènes visités dont 3.797 anciens trypanosomés, il a été trouvé 67 nouveaux malades (2,72 p. 100) et 147 porteurs de germes (2,14 p. 100).

ANNÉES	INDEX DE		
	Morbidité totale	Contaminations nouvelles	Virus en circulation
1923.	22		22
1925-1926	67	54	
1927-1928	78,8	44	23,5
1930.	74,2	5,4	7,9
1931.	70,8	1,4	2,2
1932.	69,2	0,7	1,02
1933.	54	2,72	2,14

c) TRIBUS POUM-POUM et DJEM. — Après avoir décimé ces deux tribus la trypanosomiase semble y avoir épuisé son action.

1° Chez les Poums-Poums, la recrudescence qui, en 1930, avait fait passer le taux des contaminations nouvelles de 5,9 à 13,1 p. 100, n'a pas eu de lendemain. En 1931, on ne trouvait plus que 1,19 p. 100, puis 1 p. 100 l'année suivante.

En 1933, sur 432 visités dont 214 anciens trypanosomés, 2 nouveaux malades seulement ont été découverts, soit 0,97 p. 100. Le taux du virus en circulation est de 0,69 contre 1,6 en 1932.

2° La tribu Djem, située au sud de la précédente, a été de beaucoup la plus éprouvée et sa disparition n'a été évitée, comme le relate Jamot, que grâce à l'emploi de la tryparsamide.

L'amélioration s'est accentuée rapidement depuis 1930, ainsi qu'il ressort du tableau suivant; aucun cas de contamination

nouvelle n'a été trouvé en 1933, sur 555 individus visités, parmi lesquels, il est vrai, 365 anciens malades. 2 seulement de ces derniers étaient porteurs de germes, ce qui établit l'index de virus circulant à 0,36 p. 100.

ANNÉES	INDEX DE		
	Morbidité totale	Contaminations nouvelles	Virus en circulation
1923.	6		6
1925-1926	45,6	83	
1927-1928	75,2	21,7	11,2
1930.	71	15,4	16,8
1931.	65,9	0,52	1,7
1932.	66,6	0,4	0,9
1933.	63,5	0	0,36

Le diagramme ci-dessous indique la marche de l'infection dans chacune de ces tribus depuis 1930 et le tableau suivant résume son évolution dans l'ensemble de la subdivision :

	1931	1932	1933
Population recensée		20.140	20.427
Population visitée.		19.328	18.802
Anciens trypanosomés		11.696	8.958
Nouveaux trypanosomés		84	158
Nombre total de malades.		11.780	9.116
Index morbidité nouvelle, p. 100 . .	1,3	1,10	1,81
Index virus circulant, p. 100	2,6	1,35	2,08

En résumé, à la fin de 1933, la situation dans la subdivision d'Abong-Mbang était donc la suivante :

Réveil de très forte endémicité aux sources de Long-Mafog (8 p. 100 environ de virus circulant) et dans la portion marécageuse du Nyong proche d'Abong-Mbang (5 p. 100 environ). Ces deux régions sont limitrophes et occupent l'ouest du poste administratif;

Par ailleurs, endémicité moyenne ou faible, avec tendance à la régression, particulièrement dans les tribus autrefois si éprouvées des Pouns-Pouns et des Djems.

Différences apparemment inexplicables, toutes ces régions ayant bénéficié dans des conditions identiques, des mêmes prospections et des mêmes traitements.

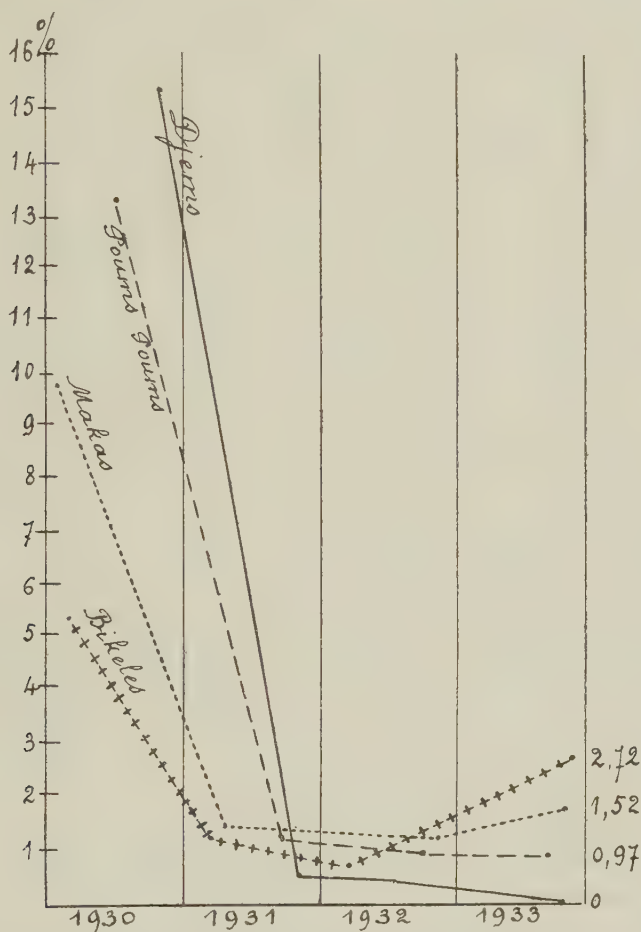


DIAGRAMME 2. — Evolution de la morbidité nouvelle depuis 1930 dans la subdivision d'Abong Mbang.

SUBDIVISION DE LOMIE.

a) DJEMS. — Plus encore que leurs frères de race de la subdivision d'Abong-Mbang, les Djems de Lomié ont failli être anéantis par la maladie du sommeil, malgré la surveillance la

plus assidue et les traitements les plus énergiques qui donnaient ailleurs de si brillants résultats.

En 1926, Chambon découvrait dans cette tribu 35 p. 100 de trypanosomés. Malgré une série de sept injections d'atoxyl dans les conditions habituelles, l'index s'élevait en 1928 à 43 p. 100 (16 p. 100 de contaminations nouvelles). Nouvelle série d'atoxyl, et, en 1929, un an plus tard, l'indice passait à 57,6 p. 100. Le taux de virus en circulation était de 24,5 p. 100, le coefficient de stérilisation de 73 p. 100 seulement.

L'atoxyl est alors abandonné pour le tryparsamide, et la moitié des sujets indemnes reçoit cinq injections d'atoxyl à titre préventif. L'année suivante, en juin 1930, on trouve cependant encore 16,5 p. 100 de nouveaux malades. Nouvelle série de tryparsamide aux malades, sept injections préventives d'atoxyl aux indemnes. En 1931, l'indice de virus est encore en progression sur l'année précédente : 17,8 au lieu de 17,3 p. 100. Un quart des anciens malades présente des trypanosomes dans la circulation périphérique. La tribu fond littéralement, de 1.321 individus en 1926, elle tombe à 1.024 en 1931, soit une perte annuelle de 60 p. 1.000.

Devant la gravité d'une situation que la thérapeutique usuelle est impuissante à améliorer, on décide, en 1932, de soustraire les Djems à leur milieu. De septembre à décembre, ce qui reste de la tribu (moins d'un millier de personnes) est transporté à Lomié, dans un camp spécialement aménagé et avec les mesures de précaution les plus sévères pour que l'épidémie ne diffuse pas dans cette région.

Les chiffres suivants permettent de juger l'activité de la surveillance médicale : sur 900 individus ségrévés il a été pratiqué, en dix mois, 589 ponctions lombaires et 29.000 examens de sang.

Voici, pour les cinq premiers mois, les constatations faites (voir tableau page suivante).

Il ressort de l'examen de ce tableau que les contaminations nouvelles qui se produisaient au rythme mensuel d'environ 2 p. 100 ont été rapidement arrêtées par la soustraction des Djems à leur milieu infesté de glossines. (La rechute apparente du 20 au 23 décembre est due à l'arrivée au camp de deux nouveaux villages.)

DATES	ANCIENS malades		CONSIDÉRÉS comme indemnes		INDEX	
	Visités	Rechutes sanguines	Visités	T +	Rechutes sanguines	Contaminations
4-7 octobre 1932 . . .	21	6	507	5	28	0,9
24-27 octobre 1932 . . .	92	25	335	3	27,1	0,8
7-10 novembre 1932 . . .	461	63	339	2	39,1	0,58
23-26 novembre 1932 . . .	126	6	345	1	4,7	0,29
29 novembre 1932 . . .	86	1	256	1	1,1	0,39
7-10 décembre 1932 . . .	184	18	342	0	9,8	0
14 décembre 1932 . . .	104	5	61	0	4,8	0
20-23 décembre 1932 . . .	533	8	344	1	1,5	0,29
23-31 décembre 1932 . . .	463	4	344	0	0,86	0
3-18 janvier 1933 . . .	1.451	30	1.011	0	2	0
21-31 janvier 1933 . . .	522	2	339	0	0,38	0
1-7 février 1933 . . .	763	6	583	0	0,78	0
10-24 février 1933 . . .	973	6	804	0	0,61	0

La seconde constatation est le pourcentage très élevé des rechutes sanguines, malgré un traitement intensif. Au début, en effet, on employa l'orsanine qui dut être abandonnée devant les pourcentages de 27 et 39 p. 100. Manifestement l'arsenic n'agissait plus. Les malades furent alors traités exclusivement au moranyl et à l'émétique; une amélioration s'ensuivit, encore peut-on remarquer que le parasite se défendit énergiquement, ne cédant le terrain que lentement et passant souvent à l'offensive.

Le tableau suivant résume l'évolution de la maladie chez les Djems :

ANNÉES	VISITÉS	INDEX DE		
		Morbidité totale	Contaminations nouvelles	Virus en circulation
1926	1.440	35,3	»	35,3
1928	1.072	43,2	16,7	14,7
1929	1.016	51,6	24,9	24,1
1930	1.030	59,5	16,5	17,3
1931	939	62,7	9,8	17,8
1932	847	64,2	11,3	17,7

La ségrégation a donné des résultats tangibles : quatre visites complètes, effectuées de juin à août 1933, n'ont plus décelé respectivement que 5-5-4 et 3 porteurs de germes (rechutes sanguines). Aucune contamination nouvelle n'a eu lieu en 1933.

L'amélioration de l'état général correspond à celle de l'état sanitaire. Les Djems présentaient à leur arrivée à Lomié un aspect misérable; ils sont aujourd'hui, grâce aux crédits alloués, aux plantations faites et aux soins reçus, dans un état bien meilleur.

Beaucoup ont repris du poids et les enfants sont dans une proportion très satisfaisante. Certes, on peut encore prévoir la mort de quelques malades à formule liquidienne très altérée et sur lesquels la tryparsamide n'a plus d'action, mais tout donne bon espoir de voir repartir cette tribu que l'on peut considérer comme sauvée d'une destruction certaine, grâce à une action énergique qui devra d'ailleurs être maintenue longtemps encore.

b) BADJOUÉS. — Dans cette tribu également, la lutte contre la maladie du sommeil fut sévère et plus particulièrement dans les cantons de Mvolo-Mongo et Mampomo, où un essai de prévention par le moranyl, en 1928, n'aboutit qu'à un échec (index de morbidité nouvelle, 26,5 en 1929 contre 19,9 en 1928).

En 1930, l'épidémie avait régressé (indice de virus 4,6 p. 100).

Le traitement consécutif : dix injections de tryparsamide pour les malades et six injections préventives d'atoxyl aux indemnes, donna de très heureux résultats : l'indice de virus tomba à 2,1 p. 100 en 1931.

La prospection de 1933 a montré que, d'une façon générale, l'amélioration s'était maintenue. Pour l'ensemble des 10.823 individus visités dans les trois cantons Badjoués (Mvolomongo, Mampomo et Djaposten, dont 5.836 anciens trypanosomés, il a été trouvé 64 nouveaux malades, soit 1,32 p. 100. L'indice de virus en circulation n'est plus que de 1,64 p. 100).

Cependant, la tribu Badjoué reste encore le siège de plusieurs foyers très importants. On a trouvé, entre autres, des taux de virus circulant de 15,8 p. 100 à Epakélane, 8,34 p. 100 à Nkolniengué, 8 p. 100 à Douméo, tous villages situés sur le cours supérieur du Dja, qui reste une région dangereuse à surveiller de très près, en dépit de l'amélioration que traduisent

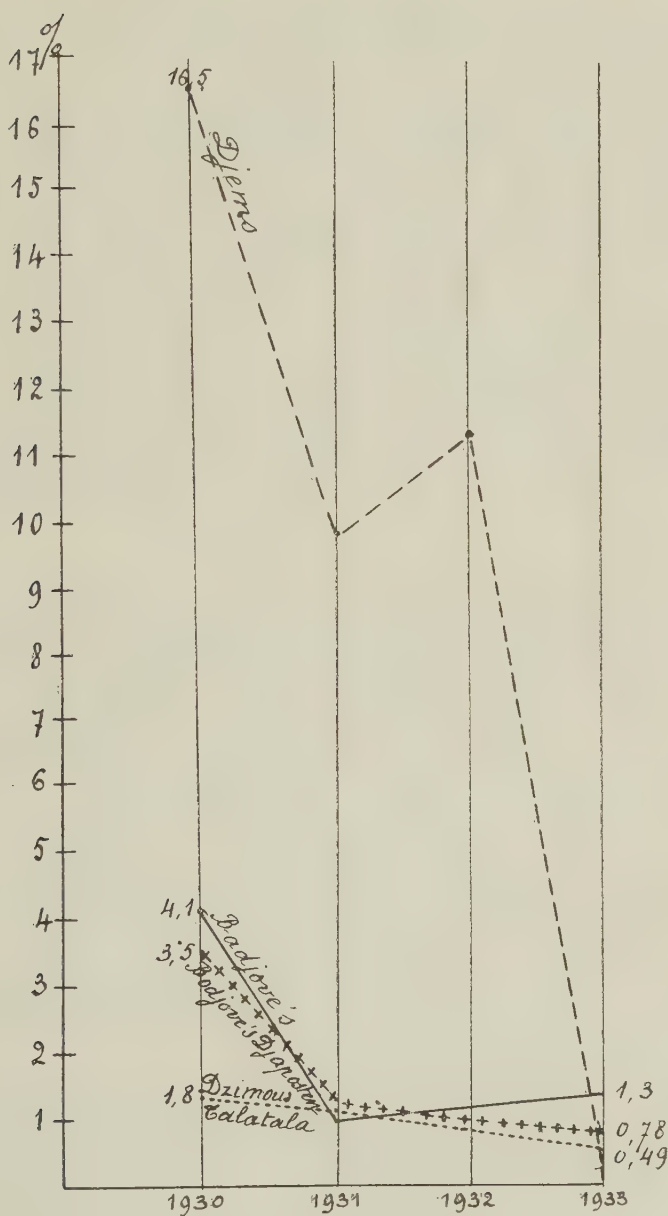


DIAGRAMME 3. — Evolution de la morbidité nouvelle dans la subdivision de Lomié depuis 1930.

les index pour l'ensemble de la tribu. Le Haut Dja est, à l'heure actuelle, le foyer le plus actif de tout le Cameroun.

c) DZIMOUS DE TALATALA. — Dans ce groupement qui présentait, en 1926, un index de morbidité de 22,6 p. 100, la trypanosomiase s'est peu défendue. Dès 1930, l'index de virus était de 2,8 p. 100; il tombait à 2,2 p. 100 en 1931 et à 1,25 p. 100 en 1933. Le taux des contaminations nouvelles n'est plus, à cette dernière prospection, que de 0,49 p. 100.

En résumé, et mis à part le canton Talatala, l'ancienne zone épidémique de la subdivision de Lomié conserve un caractère très net de virulence. Les Djems n'ont dû leur salut qu'à la transplantation et à une surveillance constante; les Badjoués continuent à présenter, dans un grand nombre de leurs villages, des taux de virus et de contaminations qui sont à la limite de l'épidémicité.

SUBDIVISION DE BERTOUA.

A l'inverse de ces régions où la maladie du sommeil est profondément enracinée et résiste désespérément, la subdivision de Bertoua n'a été le théâtre que d'une flambée dont a eu facilement raison le traitement atoxylique pratiqué après la prospection de 1928. L'indice de virus en circulation s'effondrait, en l'espace d'une année, de 28,6 à 0,3 p. 100.

Ces résultats se sont confirmés en 1931 et en 1933.

A cette dernière tournée, on ne trouve, chez les Makas, que 4 nouveaux malades sur 5.663 individus antérieurement indemnes, soit 0,07 p. 100, de même chez les Bamvélés (1 sur 4.292, soit 0,02 p. 100) et chez les Bobilis (1 sur 4.941 = 0,02 p. 100). Ces derniers furent cependant très touchés et certains de leurs villages présentaient, en 1927, des taux de morbidité de 70 à 86 p. 100.

Également chez les Képérés de l'est, la poussée épidémique 1923-1927 donnait une morbidité totale de 41,7 p. 100 et un index de contaminations de 38,7 p. 100. En 1930, la morbidité nouvelle s'abaissait à 0,1 p. 100 et atteignait le 0 l'année suivante: elle s'y est maintenue en 1933.

Le seul îlot de résistance que l'on rencontre dans cette région est situé chez les Pols-Bethems.

Cette tribu était la plus atteinte de la subdivision en 1923. Un coup de sonde portant sur 762 habitants révélait un taux de morbidité de 39 p. 100. Pourtant elle ne subit pas, de 1923 à 1927, une poussée épidémique aussi intense que la tribu voisine des Bobilis. Vernon trouvait, en effet, en 1927, une morbidité totale de 41,5 p. 100.

Le même traitement de sept injections d'atoxyl fut appliqué et obtint les mêmes heureux effets : la morbidité nouvelle tomba à 0,2 p. 100 en 1930, à 0,05 p. 100 en 1931.

La prospection de 1933 devait montrer que huit villages, sur les dix qui forment la tribu, sont indemnes ; mais que, par contre, une recrudescence assez forte s'est manifestée au village Koundi. Elle a trouvé là 10 nouveaux malades sur 241 indigènes visités, soit 4,14 p. 100. De ce fait, l'index de contaminations nouvelles pour l'ensemble de la tribu remonte à 0,53 p. 100.

Quant au foyer épidémique des Bayas découvert par Huot en 1921-1922 (morbidity initiale, 54 p. 100), il semble s'être éteint à peu près spontanément. En 1928, en effet, on ne trouvait plus que 1,4 p. 100 de contaminations nouvelles. La série d'atoxyl pratiquée à la suite de cette prospection l'abaisse à 0,2 p. 100 en 1930. La régression continua en 1931 (0,03 p. 100) et en 1933 (0,01 p. 100).

Ce chiffre ne représente qu'un seul nouveau malade sur 8.022 individus visités. Pratiquement, la tribu Baya est désormais indemne.

Le tableau ci-dessous résume les observations faites dans la subdivision de Bertoua.

	1921-1923	1927-1928	1929-1930	1931	1933
Population recensée.	17 389	26.739	33.121		34 317
Population visitée.	10 485	28.246	32.354		32.187
Anciens trypanosomés.	»	1.994	8.216		4.288
Nouveaux trypanosomés.	»	7 567	75		18
Nombre total de malades	2.030	9.561	8.294		4.306
Index morbidité nouvelle, p. 100 .	19,3	29,8	0,2	0,10	0,07
Index virus circulant, p. 100 . .	19,3	28,6	0,3	0,12	0,09

Pour l'ensemble de la subdivision, l'indice de virus circu-

lant passe donc de 0,3 en 1930 à 0,09 en 1933. Encore faut-il noter que la plupart des porteurs de germes (10 sur 29) ont été trouvés au seul village de Koundi, dernier vestige — à surveiller — du foyer épidémique qui couvrait la région cinq ans auparavant.

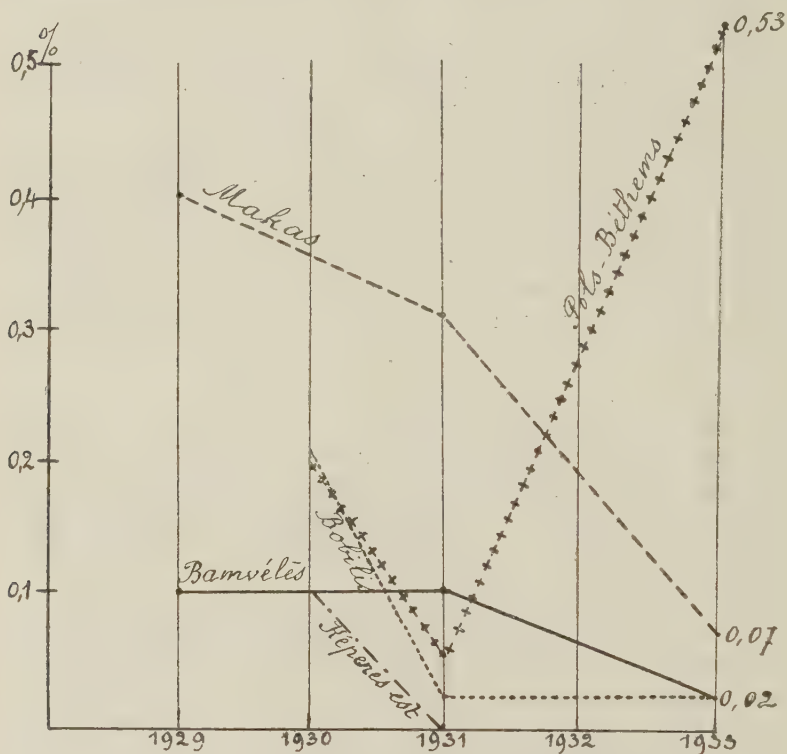


DIAGRAMME 4. — Evolution de la morbidité nouvelle dans la subdivision de Bertoua depuis 1929-1930.

SUBDIVISION DE BATOURI.

Cette région est constituée par un vaste plateau ondulé, couvert au nord par la savane, au sud par la forêt, et parcouru par de nombreux cours d'eau dont les principaux sont la Kadei et son affluent la Doumé.

La population comprend une cinquantaine de mille indigènes divisés en trois tribus : les Bayas, au nord, qui furent toujours à peu près indemnes de trypanosomiase ; les Medjimés et Ban-

gantous (fractions de la tribu Djem), au sud de la Doumé, chez qui la maladie du sommeil sévit sous forme endo-épidémique; les Kakas enfin, au nombre d'environ 40.000, qui occupent d'est en ouest la partie moyenne de la subdivision. entre le système Doumé-Kadei au sud et la route de l'A. E. F. au nord. C'est dans cette tribu que la trypanosomiasse revêtit une allure épidémique.

La première prospection systématique fut faite en 1927 par Vernon et Lavergne. Elle révéla que le gros foyer épidémique se trouvait sur les bords de la Doumé, dans la fraction Boli de la tribu Kaka. Bimba, son principal village, était le plus important marché de caoutchouc de la région de l'est. Il en était résulté, entre 1924 et 1928, un afflux considérable de population étrangère, qu'attirait la présence d'une vingtaine d'acheteurs européens. Ce foyer n'avait pas de relations de continuité avec ceux du Nyong et du Dja, il était né sur place, par brassage de porteurs de germes. L'index de morbidité nouvelle y était en 1930 de 31 p. 100.

De ce point, la maladie s'était propagée dans toutes les directions, mais surtout le long des voies d'exportation du caoutchouc.

Au confluent de la Touki et de la Doumé, on trouvait en effet une morbidité de 50,8 p. 100; plus haut, sur les bords de la Kadei, en direction de Batouri, la morbidité était de 56,8 en 1927. Deux ans plus tard, elle s'élevait à 70,6, les contaminations nouvelles représentaient 52,1 p. 100.

A Batouri même la morbidité, en 1927, était de 44,9 p. 100. Béri, un gros village voisin, donnait, lui aussi, un taux de 46,1 p. 100.

Au confluent de la Doumé et de la Kadei, la morbidité était de 30,5 p. 100 et de 22,3 p. 100 plus à l'est, au confluent de la Houpi et de la Kadei, qui marquait, de ce côté, la limite du foyer épidémique.

A l'ouest, on trouvait des taux de 26,7 p. 100 chez les Boundjokos des bords de la Doumé, 31,1 p. 100 chez ceux riverains de la Touki; 26 p. 100 plus au nord, chez ceux de Gadji, sur la route de l'A. E. F.

Même au nord de Batouri, en pleine savane, le village de Garoua-Komanda présentait une morbidité de 23,8 p. 100.

Au sud de la Doumé, les Medjimés furent touchés plus tardivement. En 1928, Vernon n'y trouvait qu'un indice de morbidité de 11,4 p. 100, mais, en 1930, il s'élevait à 47,3 p. 100, le taux de contaminations nouvelles était de 35,4 p. 100.

La thérapeutique, aidée peut-être par l'effondrement de la traite du caoutchouc qui supprima le brassage des porteurs de germes, amena une amélioration rapide. Après le traitement qui suivit la prospection de 1927, quelques foyers restaient encore épidémiques : le foyer Boli d'abord, qui, à la prospection de 1930-1931, donnait un pourcentage de contaminations nouvelles de 31 p. 100; puis les riverains de la moyenne Kadei, avec 52,1 p. 100 de contaminations nouvelles : le groupement Béri enfin, sur la route de l'A. E. F., avec 24,9 p. 100.

En 1932, la situation était partout complètement rétablie; aucun index de virus ou de morbidité nouvelle ne dépassait 1 p. 100, comme le montre le tableau suivant :

REGIONS	1927 Morbidité initiale p. 100	1930-1931 Contaminations nouvelles p. 100	1932	
			Contaminations nouvelles p. 100	Virus circulant p. 100
Route A. E. F. (Gadji).	25	0,96	0,05	0,04
Béri.	46,1	24,9	0,9	1
Batouri.	44,9		0,22	0,2
Garoua Komanda.	23,8			0
Haute Doumé.	23,7	1,5	0,59	0,7
Moyenne Doumé.	26,7	3,5	0,7	1
Haute Touki.	31,1	4,6	0,3	0,8
Bolis.	35,7	31	0,5	0,7
Touki-Doumé.	50,8	3,27	0,7	0,8
Moyenne Kadei.	56,8	52,1	0,4	0,5
Doumé-Kadei.	30,5	0,9	0,13	0,18
Houpi-Kadei.	22,3	0,24	0,09	0,1
Medjimés (1929).		35,4	0,5	0,7
Bangantous (1929).	11,4	5,3	0	0

Au total, sur 32.880 individus visités en 1932 et dont 7.352 sont d'anciens trypanosomés, il n'a été trouvé que 86 nouveaux malades, soit 0,33 p. 100. L'index de virus en circulation est de 0,47 p. 100.

L'épidémie n'a donc encore été ici qu'une rapide flambée, éteinte à peu près spontanément; les quelques foyers qui sub-

sistent sur la Doumé (Edéa 8,3, Bokidja 6,2, Nyassi 5,6) paraissent peu inquiétants.

CIRCONSCRIPTION DE YOKADOUMA.

Située à l'extrémité sud-est du Cameroun, dans l'angle formé par la N'Goko et la Sangha, cette région a été visitée pour la première fois du 2 décembre 1931 au 13 mai 1932, par David et Munier.

Sur 21.517 autochtones recensés, 20.346 ont été examinés et 2.928 reconnus trypanosomés, soit un index de morbidité initiale de 14,39 p. 100.

Mais la répartition de la maladie est loin d'être uniforme. Un foyer épidémique existe dans la subdivision de Moloundou où il donne un index moyen de 43,99 p. 100 (4.232 visités, 1.862 trypanosomés). Il n'est que le prolongement de la zone épidémique située sur le territoire de l'A. E. F.

La tribu la plus atteinte est celle des Dzimous, près du confluent de la N'Goko et de la Sangha, dont l'index de morbidité atteint 57,6 p. 100.

Certains villages présentent des pourcentages de 72 et 78,9 p. 100. Le minimum observé est de 48,7 p. 100.

La maladie s'infiltré ensuite le long des pistes, au cœur de la circonscription, mais son intensité va en décroissant régulièrement à mesure qu'elle s'élève vers le nord : 38,2 chez les Bangantés; 35,9 chez les Bomanes; 23,3 chez les Konabembés fixés depuis peu à la bifurcation de la piste sud Yokadouma-Lomié. A noter que ces Konabembés conservent un contact permanent avec les villages qu'ils habitaient autrefois dans la région de Fort-Soufflay et qui présentent des taux de virus de 43,34 p. 100.

Aux environs de Yokadouma, la maladie du sommeil n'a plus qu'un caractère de faible endémicité. La morbidité initiale était de 3,51 p. 100 chez les Bompos, de 5,5 p. 100 chez les Bidjoukis, de 0,53 p. 100 chez les M'Bimous de 0,21 p. 100 enfin chez les Yanguérés. En moyenne 6,61 p. 100 pour la subdivision de Yokadouma (16.114 examinés; 1.066 trypanosomés).

Bidjoukis et Yanguérés ont été revus complètement en 1933 par le médecin de la circonscription. Chez les premiers, il a

été trouvé 25 nouveaux malades sur 2.829 visités (contaminations nouvelles 0,89 p. 100). L'indice de virus en circulation est de 0,95 p. 100. Chez les seconds trois porteurs de germes seulement ont été rencontrés sur 2.243 visités; l'index de virus est de 0,13 p. 100.

Marche de la maladie dans les zones endémo-épidémiques
(Taux d'infection initial
tantôt supérieur et tantôt inférieur à 15 p. 100.)

a) FOYER DE DOUMÉ.

« L'endémie, écrivait Jamot au sujet de cette subdivision, n'a évolué que très lentement chez les Pakoums et les Makas vers la forme épidémique et il a suffi d'une intervention sérieuse pour que le mal soit maîtrisé. » Cette appréciation reste vraie, cependant la trypanosomiase a subi dans ces tribus une évolution qui mérite un court développement.

Chez les Pakoums, l'endémie, après la petite poussée de 1928 (13,5 p. 100), a subi une régression continue; l'index de virus n'y est plus, en 1933, que de 0,13 p. 100.

La tribu Maka doit, pour la commodité de l'étude, être divisée en trois groupements : Makas du nord, de l'ouest, du Nyong et de l'est.

a) MAKAS DU NORD. — En 1923, un coup de sonde portant sur 1.909 personnes découvrit 154 trypanosomés, soit 8 p. 100. Cinq ans après, une prospection portant sur 7.794 habitants élevait le taux de la morbidité totale à 15,2 p. 100, l'indice des contaminations nouvelles était de 12,8 p. 100. Depuis cette époque, il a décru de façon régulière : 0,12 en 1931, 0,04 en 1933.

Région de très faible endémicité, où la maladie se cantonne à la piste qui forme la limite sud de la région. Tous les villages de l'angle nord ou est sont indemnes.

b) MAKAS DE L'OUEST. — La première prospection partielle de 1923 qui portait sur le tiers environ des individus de cette

fraction ne donnait qu'un index initial de 2,4 p. 100. La seconde visite plus complète de 1928 portait cet indice à 11 p. 100; le taux des contaminations nouvelles étant de 9,3 p. 100. En 1930 et 1931, la situation s'améliorait grandement.

1930, contaminations nouvelles	0,6 p. 100
1931, contaminations nouvelles	0,13 p. 100

La prospection de 1933 a décelé une morbidité nouvelle légèrement plus élevée, surtout dans le sud, en bordure du territoire des Makas du Nyong. Ngoap, le principal village, a une morbidité nouvelle de 0,36 p. 100, Kak 1 de 1,12 p. 100.

Pour l'ensemble de cette région, le taux des contaminations nouvelles passe de 0,13 à 0,34 p. 100.

c) MAKAS DU NYONG ET DE L'EST. — Corson notait, en 1923, que sur la rive du Nyong la trypanosomiasse tendait à passer de l'état endémique à l'état épidémique. Le taux de morbidité était alors de 13,7 p. 100. En 1928, la presque totalité de la population est visitée (6.525 habitants); le nombre total des trypanosomés s'élève à 1.808, soit 27,3 p. 100, et la morbidité nouvelle est de 22 p. 100. Dans tous les villages, sauf deux, la maladie est épidémique, avec des taux variant de 15 et 45 p. 100.

Après traitement à l'atoxyl (malades en bon état) ou à la tryparsamide (malades en mauvais état), la région est revisitée deux ans plus tard. La morbidité nouvelle n'est plus que de 4,4 p. 100, mais dans plusieurs villages la situation reste menaçante, particulièrement dans ceux qui avoisinent la route de Doumé à Abong-Mbang.

Aussi une nouvelle visite a-t-elle lieu en 1931; elle indique un progrès très accentué, le taux de morbidité nouvelle n'est plus que de 1,73 p. 100, les îlots de résistance paraissent en voie de réduction.

La prospection de 1933 ne devait pas tenir ces espérances: le foyer presque étouffé manifeste une recrudescence qui fait passer l'indice de contaminations nouvelles de 1,73 à 2,32 p. 100.

En comparant le détail des deux dernières prospections, on est frappé du déplacement de la maladie vers l'ouest. La grande route Doumé-Abong-Mbang, très touchée en 1931, l'est

beaucoup moins maintenant; par contre, les villages jalonnant la piste parallèle au Nyong sont plus sérieusement atteints. Mayos, par exemple, passe d'un taux de virus en circulation de 0,69 p. 100 en 1931 à 4,35 en 1933; Abala de 2,2 p. 100 à 5,05 p. 100; Andjouk de 1,59 à 4,84; Ankoundou de 1,3 à 8,29 p. 100.

TRIBU MVANG. — La morbidité initiale était évaluée à 8 p. 100 en 1923, par une prospection partielle qui visita plus de la moitié de la population. En 1928, la maladie n'avait progressé qu'au voisinage du Nyong, ailleurs elle était restée stationnaire; la morbidité totale était de 12 p. 100 et l'index des contaminations nouvelles de 8,8 p. 100.

Deux ans plus tard, l'amélioration était manifeste; la morbidité nouvelle tombait à 0,2 p. 100. Toutefois, dès 1931, l'indice se relevait légèrement (0,21 p. 100) et cette hausse s'est accentuée depuis, malgré le traitement, jusqu'à 0,32 p. 100, taux établi par la dernière prospection.

On doit noter que la remarque faite en 1928 de l'extension de la maladie au voisinage du Nyong a été confirmée en 1933. Les villages les plus atteints sont ceux de la région sud (Hamedio, virus circulant 2,33, Mvanda 4,6 p. 100); ceux du nord ne donnent que des indices nuls ou à peine supérieurs au zéro.

Le tableau suivant résume l'évolution du virus en circulation dans chacune des trois tribus, depuis la prospection complète de 1928.

	1928	1929	1930	1931	1933
Makas	13,7	—	1,9	0,78	0,91
Mvangs	5,4		0,27	0,34	0,38
Pakoums	13,0	0,9		0,33	0,13

Au total, la prospection de 1933 a visité, dans la subdivision, 40.790 individus, dont 3.145 anciens trypanosomés. Elle a dépisté 236 nouveaux malades, soit 0,66 p. 100, et trouvé 287 porteurs de germes, soit un index de virus en circulation de 0,70 p. 100.

En résumé, le nord de la subdivision de Doumé est pratiquement indemne, le centre n'est le siège que d'une faible endémicité; la trypanosomiase reste cantonnée dans une zone parallèle au Nyong, où elle s'est déplacée, depuis 1928, de l'est

vers l'ouest. Elle manifeste, depuis 1931, un regain d'activité, qui, sans être inquiétant, puisque le taux moyen du virus circulant dans cette région est inférieur à 3 p. 100, impose cependant une surveillance attentive.

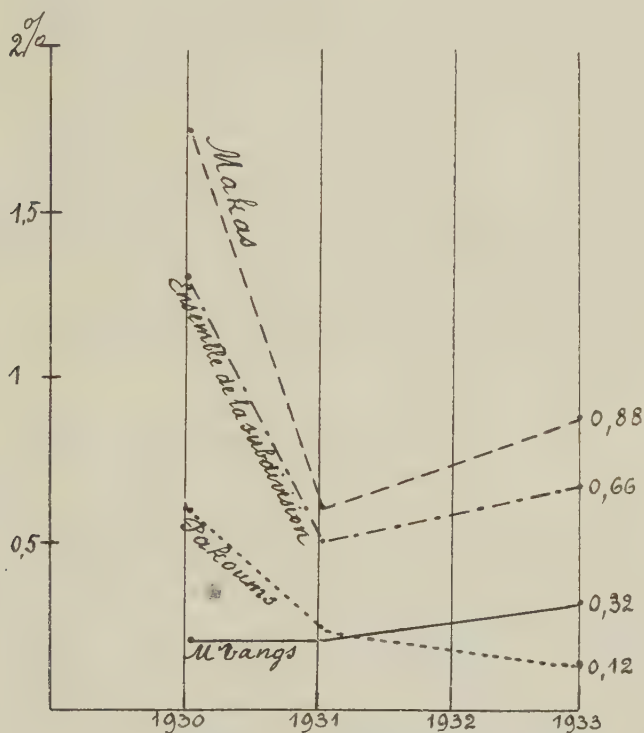


DIAGRAMME 5. — Evolution de la morbidité nouvelle dans la subdivision de Doumé depuis 1930.

b) FOYER DE NANGA. EBOKO.

La prospection de 1929, en établissant un taux de contaminations nouvelles de 0,8 p. 100, avait marqué un recul sensible de la maladie sous l'influence d'une seule série d'atoxyl.

Ces bons résultats furent confirmés par la troisième visite (Roy, octobre 1931, mars 1932) au cours de laquelle furent examinés 39.128 individus, dont 3.132 anciens trypanosomés. On ne trouva que 82 nouveaux malades (indice de contaminations

nouvelles 0,22 p. 100) et 98 porteurs de germes (indice de virus 0,25 p. 100).

La régression était très nette dans les deux foyers primitifs de la subdivision : celui des Bamvélés, à l'est, prolongation du foyer de Bertoua, passait de 20,6 p. 100 (indice de virus circulant en 1927-1928) à 0,10 p. 100 ; celui des Yésoums et des Yékabas, propagation vers le nord du foyer d'Akonolinga, s'abaissait de 16,7 à 0,45 (Yésoums) et de 11,4 à 0,37 p. 100 (Yékabas).

En 1933, à la suite de la prospection d'Akonolinga, une visite partielle a encore été faite dans cette dernière zone. Les résultats en ont été excellents : sur 9 villages présentant en 1931 les indices les plus élevés, 4 n'avaient plus en 1933 un seul porteur de germes.

La situation a donc été facilement relevée et est maintenant très bonne.

c) FOYER DES MANGUISSAS ET DES ETONS-OUEST.
(Subdivision de Yaoundé.)

Les Manguissas sont un nouvel exemple d'extinction presque spontanée d'un foyer épidémique. Deux séries de six injections d'atoxyl suffirent après la prospection de 1928 pour ramener de 17,2 à 0,05 p. 100 l'index de virus circulant.

En 1933, ces résultats restaient acquis. Sur 11.558 indigènes visités, dont 180 anciens malades, Casteigt ne trouvait en effet que 8 nouveaux trypanosomés (0 06 p. 100) et 2 anciens malades non stérilisés (indice de virus 0,08 p. 100).

Sur les 20 villages que compte la tribu et qui présentaient en 1927-1928 des index de virus allant de 10 à 27 p. 100, 5 seulement en 1933 étaient encore contaminés, et le plus fort index relevé n'était que de 0,3 p. 100.

Chez les Etons-ouest, la recrudescence de 1930 n'a été qu'un feu de paille. Parmi les 20.502 individus visités à la fin de 1933, Riche n'a trouvé que 24 porteurs de germes, soit un indice de virus de 0,11 p. 100. Les villages de Monatélé I et II, Lekoun, Ndoup et Leven où le virus circulant variait de 21 à 43 p. 100, n'ont plus aujourd'hui que des taux de 0,11 à 0,25 p. 100.

d) FOYER DE BAFIA.

A la fin de 1930, la prospection des quatre tribus formant le foyer endémo-épidémique montrait que la maladie n'était pas encore complètement maîtrisée chez les Bafias et les Lémandés, et qu'une nouvelle progression tendait à se manifester chez les Yambassas et les Banens.

La tournée de 1932 chez les Bafias, Lémandés et Banens enregistra une très nette amélioration.

D'un taux de contaminations nouvelles de 4,1 p. 100 les Bafias passaient à 0,51 p. 100, soit une diminution de plus de moitié : 13.859 indigènes visités, dont 962 anciens trypanosomés, ne donnaient plus que 67 nouveaux malades et 86 porteurs de germes (index de virus, 0,62 p. 100). Le taux de virus dépassait encore 1 p. 100 dans trois villages limitrophes de la région Yambassa, mais il était en diminution nette sur celui de la prospection de 1930, c'étaient : Gouifé, 1,2 contre 2 p. 100 ; Tchékane, 1,49 contre 3 p. 100 ; Goufane, 1,37 contre 2,8 p. 100.

Chez les Lémandés et chez les Banens de l'Etoundou, la régression était encore plus considérable ; l'indice de contaminations nouvelles des premiers tombait de 0,6 p. 100 à 0,09 (2 nouveaux malades sur 2.508 visités) et celui des seconds de 2,7 à 0,21 p. 100 (13 nouveaux malades et une rechute sur 6.477 visités).

La cinquième prospection des Yambassas (Casteigt, 12 janvier, 12 avril 1933) donna les résultats suivants : 28.955 visités, dont 3.562 anciens trypanosomés, 454 nouveaux malades (1,78 p. 100), 542 porteurs de germes (virus en circulation, 1,87 p. 100). La situation restait donc à peu près stationnaire malgré le traitement appliqué à la suite de la tournée de 1930. Le pays Yambassa restait le siège d'un foyer, peu violent sans doute, mais sans tendance à la régression. Plusieurs villages, tels que Yangbène, Kéléguétong, avaient des indices de virus supérieurs à 4 p. 100 ; Bégni arrivait même à 5,24 p. 100.

Aussi ce foyer fut-il de nouveau visité en février-mars 1934. Nous ne possédons pas le compte rendu complet de cette sixième prospection, mais seulement les résultats de la visite de la moitié environ de la population : 16.123 individus. Parmi eux,

il n'a été trouvé que 236 porteurs de germes, soit un indice de virus de 1,46 p. 100. Il y aurait donc une légère amélioration mais qui, de toute façon, n'est pas en rapport avec l'effort thérapeutique déployé.

Sur 14 villages dont nous pouvons comparer les deux der-

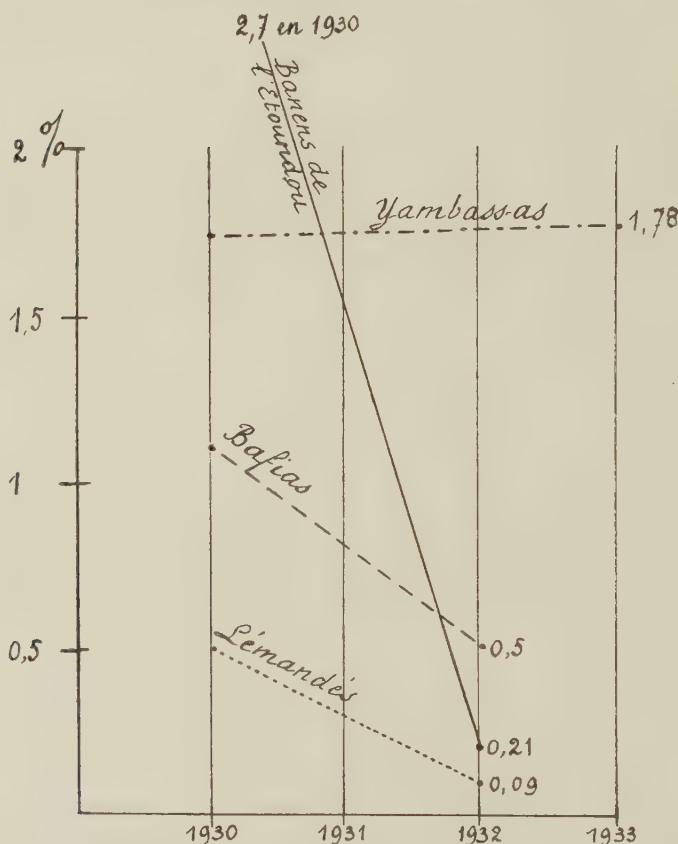


DIAGRAMME 6. — Evolution de la morbidité nouvelle dans la subdivision de Bafia depuis 1930.

niers taux du virus, 7 sont en augmentation et l'autre moitié en baisse, sans que cette diminution soit jamais inférieure à 1 p. 100.

En résumé, la trypanosomiase a cédé dans les tribus Bafias, Lémandés et Banens, mais se cramponne avec ténacité dans

la tribu Yambassa, nouvel exemple de réaction différente de la maladie à une même thérapeutique.

Le diagramme suivant résume l'évolution de la morbidité nouvelle dans ces régions depuis 1930.

e) FOYER DE SANGMELIMA.

La prospection de ce foyer en 1929 avait laissé l'impression d'une progression plus ou moins accusée selon les régions. Très active dans les cantons Bengbis, Akama Mvoto et Zam Mfenda, elle était moins forte chez Essian Mkpwang et Mboutou Abeng, presque nulle à Mvondo Eko et Zili Mimbé.

Le traitement qui consista en une série de dix injections de tryparsamide, avec atoxylisation des individus indemnes dans les zones épidémiques, exerça une très heureuse influence.

A la troisième visite (août-octobre 1931), le mal paraissait jugulé. Sauf dans le canton Bengbis (qui, cependant, voyait son index de virus tomber de 8,7 à 1,5 p. 100), le reste de la subdivision ne montrait plus qu'une endémicité faible où nulle part les index de virus et de contaminations nouvelles n'atteignaient 1 p. 100.

C'est alors que fut demandé le rattachement, à la subdivision de Sangmélina, des Boulous situés dans la boucle du Dja et qui dépendaient de Lomié. Obligés, en effet, pour se rendre au chef-lieu de leur subdivision de traverser la région Badjoué, ils s'y contaminaient et devenaient un danger pour leurs frères de race de Sangmélina avec qui ils étaient en relations constantes.

Ce canton des Boulous du Dja qui ne comprend qu'une douzaine de villages avait vu son indice de virus descendre de 7,6 p. 100 (1926) à 2,9 p. 100 (1930), puis à 0,9 p. 100 (1931).

La prospection de 1933 (16 janvier-4 mars) effectuée par quatre équipes montra une régression générale de la maladie. Sur 49.017 indigènes examinés, dont 4.535 anciens trypanosomés, 45 nouveaux malades seulement furent dépistés (0,09 p. 100) et 92 porteurs de germes (virus circulant 0,19 p. 100).

L'amélioration constatée en 1931 était donc nettement consolidée : Zili Mimbé et Mvondo Eko ne donnaient que 7 nouveaux malades, sur 15.000 visités; Mbouton Abeng, 1 sur 5.000 ;

Essian Mpkwang, aucun sur 5.000; Zam Mfenda et Akama Mvoto, 10 sur 21.000.

Les régions situées au sud de la branche horizontale de la Lobo ne sont donc plus le siège que d'une endémicité extrêmement faible et pratiquement négligeable, en dehors de quelques villages.

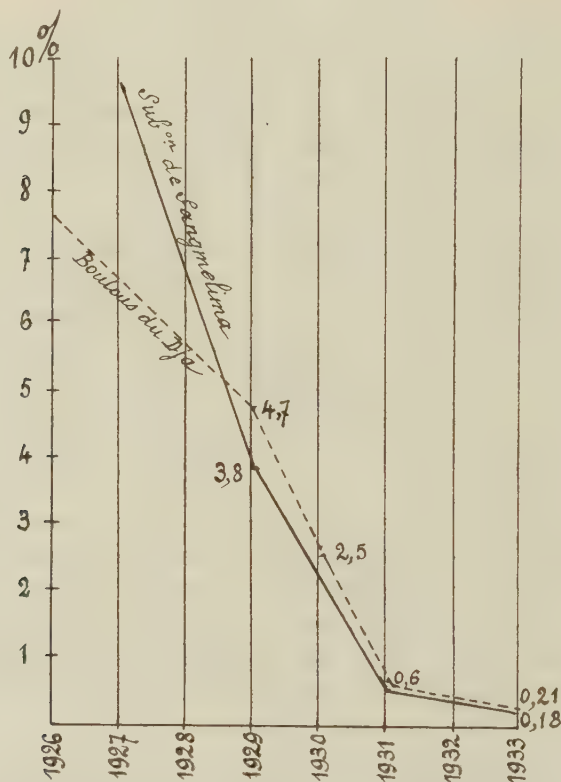


DIAGRAMME 7. — Evolution de la morbidité nouvelle dans la subdivision de Sangmélima et chez les Boulous du Dja.

Le canton Boulou du Dja ne possède plus, lui aussi, aucun centre dangereux; le taux des contaminations nouvelles y est de 0,21 p. 100 et celui du virus circulant de 0,35 p. 100.

Seule la région Bengbis, enfoncée comme un coin entre les subdivisions d'Akonolinga et d'Abong-Mbang reste un foyer d'endémicité moyenne (taux de virus en circulation, 0,90 p. 100). Dans deux villages (Ngoumayos et Kam), l'indice

de virus est de 5 p. 100 environ; dans une dizaine d'autres, il varie de 1 à 2 p. 100. Il convient, cependant, de noter que pour l'ensemble de ce canton, le taux des contaminations nouvelles est trois fois moins élevé qu'en 1931 (0,58 contre 1,16) et que le taux du virus en circulation a diminué près de moitié (0,90 contre 1,5 p. 100).

La maladie du sommeil a donc suivi dans la subdivision de Sangmélima une évolution régulièrement décroissante; il semble, pour autant qu'on ose avancer un pronostic en pareille matière, que son éradication totale puisse être envisagée dans un avenir assez proche.

Marche de la maladie dans les zones endémiques.

(Taux d'infection initial partout inférieur à 15 p. 100.)

a) SUBDIVISION D'EBOWA.

Le taux d'infection le plus élevé trouvé dans cette région a été celui de 1928. Il n'était d'ailleurs que de 0,5 p. 100. L'année suivante, l'index des contaminations nouvelles s'abaissait à 0,09 p. 100 et il tombait en 1931-1932 à 0,04 p. 100, bien que la prospection ait porté cette fois sur la presque totalité de la population (32.946 recensés, 43.109 visités).

En 1933, au cours d'une visite de la tribu Fang, 4 trypanosomés ont été dépistés sur 4.193 indigènes examinés, soit 0,9 p. 100, encore s'agissait-il d'étrangers provenant de régions contaminées.

b) SUBDIVISION DE LOMÉ.

1° DZIMOUS DE L'EST. — Au taux de morbidité initiale de 1,3 p. 100 en 1926, cette tribu subit du fait de la traite du caoutchouc une infestation qui, en 1929, se traduisait par un indice de contaminations nouvelles de 2,7 p. 100. L'année suivante, la maladie avait nettement régressé (contaminations nouvelles 0,2 p. 100) et l'amélioration s'accroissait en 1931 (0,1 p. 100). C'est au même taux qu'on la retrouve en 1933, taux qui ne représente plus que quelques nouveaux cas sporadiques, exactement 9, sur 6.000 indigènes visités.

2° ROUTES DE LOMIÉ A ETA ET DE LOMIÉ A DJOUM. — Ces pistes conduisent à deux groupements Fangs qui ont toujours été à peu près indemnes. Le plus fort indice de virus n'a été en effet que de 0,3 p. 100 (1926) et le taux s'en est stabilisé par la suite à 0,04 p. 100 (1929-1931-1933). Pour la dernière prospection cet index ne représente qu'un malade sur 2.086 visités, encore s'était-il probablement infesté au cours d'un voyage dans la subdivision d'Abong Mbang.

c) POURTOUR DU FOYER DE BAFIA.

Tout autour du foyer de Bafia, encastré entre trois rivières, la Sanaga et ses affluents, le Mbam et la Lihoua, s'étendait, sur une faible largeur, une zone d'endémicité occupée par plusieurs tribus : à l'ouest, la région Babimbi et les Banens de l'Inoubou ; au nord, les Yambettas et le Bapés ; à l'est, les Sanagas. Nous allons les passer rapidement en revue.

1° RÉGION BABIMBI. — Au point de vue de la trypanosomiase, elle peut être divisée en deux parties : une zone sud (Babimbi II, Basso et Bati), à peu près indemne (8 malades sur 5.324 habitants vus en 1932, soit une morbidité totale de 0,15 p. 100) ; une zone nord (Babimbi III et Omengs avec 8.821 habitants dont 143, en 1932, étaient trypanosomés (morbidité totale, 1,6 p. 100). Les indices de virus et de contaminations nouvelles étaient alors de 0,28 p. 100, en amélioration sur les années antérieures puisque, en 1930, ils étaient de 2,8 à Babimbi III et 0,9 chez les Omengs. En 1934, sur 3.205 indigènes revisités au moment de notre départ, le taux de contaminations nouvelles n'était plus que de 0,15 p. 100 (5 nouveaux malades).

2° BANENS DE L'INOUBOU. — Voisins à l'ouest des Banens de l'Etoundou étudiés plus haut, ils présentaient en 1932 un taux de contaminations nouvelles de 0,04 p. 100, contre 0,1 en 1930, soit 2 malades sur 4.158 visités.

Un peu plus à l'ouest se trouve la tribu Nyokon qu'une prospection de 1933 a montrée complètement indemne.

3° YAMBETTAS ET BAPÉS. — L'endémicité y est très faible. La

morbidité totale était en 1932 de 0,4 p. 100 chez les premiers, de 1 p. 100 chez les seconds. Un seul nouveau malade a été trouvé chez les Yambettas sur 3.900 visités (0,02 p. 100), aucun chez les Bapès sur 1.100 habitants.

4° SANAGAS. — Ils donnent en 1933 un indice de morbidité totale de 0,9 p. 100 (121 malades sur 12.628 visités). La morbidité nouvelle qui était en 1930-1931 de 0,5 p. 100 s'est abaissée à 0,08 p. 100. Ce dernier taux représente 11 nouveaux malades dont la plupart (8) ont été découverts sur la rive droite du M'Bam, à proximité du foyer Yambassa.

d) SUBDIVISION DE YAOUNDÉ.

1° ETONS-EST. — Compris entre le foyer épidémique des Mvélés à l'est et le foyer endémo-épidémique des Manguissas et Etons à l'ouest, ils ont été épargnés de façon inexplicable. A la première prospection (1927), alors que par ailleurs l'épidémie battait son plein, Le Rouzie n'établissait chez eux qu'un taux de morbidité de 3 p. 100.

Trois ans après, l'endémie était franchement en régression et ce mouvement s'est depuis nettement affirmé. La dernière prospection effectuée de novembre 1933 à février 1934 a visité en effet 73.490 indigènes, parmi lesquels 846 étaient d'anciens malades. Elle n'a dépisté que 43 nouveaux trypanosomés, et, chez les anciens, seulement, deux rechutes sanguines. Les taux de morbidité et de virus s'établissent à 0,06 p. 100.

2° M'BIDAS BANÉS. — Cette tribu présentait en 1927 un indice de morbidité initiale de 7 p. 100 et, en 1929, un indice de contaminations nouvelles de 0,9 p. 100. A noter que dans le même temps (1928), ses voisins et frères de race, les M'Bidas Banés d'Akonolinga, présentaient des taux de virus circulant de 23,7 p. 100.

En 1931, l'indice de virus des M'Bidas Binés de Yaoundé tombait à 0,3 p. 100 et s'y maintenait en 1932. Cette dernière prospection ne trouvait que 18 nouveaux malades et 22 porteurs de germes, sur 7.363 indigènes visités.

3° BANÉS NORD-NYONG. — La première prospection (1927) donna dans cette tribu un indice de virus en circulation de 1,84 p. 100. En 1929 et 1930, cet index était sensiblement accru : 2,72 p. 100 ; la maladie était installée en particulier au centre de Mvan (6 kilomètres sud de Yaoundé) et prenait une allure épidémique, l'indice de virus sautant de 0,9 à 9,5 p. 100.

Pour la troisième fois, de février à août 1931, Maury parcourt la région ; l'indice de virus est légèrement en baisse : 2,1 p. 100. La quatrième prospection (septembre-décembre 1932) n'enregistre qu'un état stationnaire : 2 p. 100. A cette dernière tournée, 467 nouveaux malades sont dépistés sur 27.135 individus visités, parmi lesquels 1.812 anciens trypanosomés. Le taux de contaminations nouvelles est de 1,7 p. 100.

L'étude détaillée de la marche de la morbidité montre qu'en 1927 les villages appartenant au groupement de N'Kolafamba, encadrés par les zones épidémiques des Mvélés-est, des Tsingas et des Banés, présentaient les plus forts indices de virus en circulation. Quelques îlots existaient au sud et la maladie décroissait en se rapprochant de Yaoundé (Mvan, 0,67 p. 100).

Depuis 1930, la situation est renversée et la dernière prospection n'y apporte aucun changement notable. On enregistre une baisse légère dans la région de N'Kolafamba, en liaison avec l'amélioration constatée chez les Mvélés-est ; dans la plupart des villages du sud, l'index décroît ou tombe même à 0 ; par contre, l'épidémie reste solidement installée dans les groupements voisins de Yaoundé qui ont été étudiés plus haut.

e) SUBDIVISIONS DE KRIBI ET DE CAMPO.

Visitées pour la première fois en 1928-1929, ces régions donnaient alors 103 trypanosomés sur 13.757 visités, soit un index de morbidité initiale de 0,74 p. 100. La subdivision de Campo était plus contaminée (2,1 p. 100) que celle de Kribi (0,4 p. 100). Elles ont été revues du 15 février au 31 juillet 1932. Il a été trouvé au total, sur 19.940 indigènes examinés, 126 malades (0,63 p. 100), dont 48 nouveaux, soit un indice de contaminations nouvelles de 0,24 p. 100.

La région de Campo reste plus infestée que celle de Kribi (morbidité totale 2,9 p. 100 contre 0,3 à Kribi). La petite tribu

Mabéa, à la frontière du Muni espagnol, est la plus touchée, avec un index de morbidité nouvelle de 3 p. 100.

f) SUBDIVISION DE DJOUM.

En 1927, Chambon trouve dans les villages Boulous les plus proches de Djoum 12 porteurs de germes et croit se trouver en présence d'un foyer ayant pour limite nord le chef-lieu de subdivision et s'étendant vers le sud en direction du Gabon.

En 1928, il reconnaît en effet l'existence d'un foyer endémo-épidémique au sud-ouest de Djoum, dans la région Fang comprise entre le Mboua et le Nkom. L'index de virus en circulation atteint 3,7 p. 100. Les trypanosomés en mauvais état reçoivent dix injections de tryparsamide, les trypanosomés en bon état six injections d'atoxyl.

En 1931, toute menace d'épidémie avait disparu, le taux de virus circulant n'était plus que de 0,3 p. 100. En 1933, enfin, il tombait à 0,03 p. 100 (contaminations nouvelles 0,01 p. 100), ce qui représente 3 porteurs de germes sur 8.731 visités. Il n'y avait plus que deux nouveaux malades dont l'un semble s'être contaminé au Gabon, et, dont l'autre, grabataire, paraît avoir échappé aux visites précédentes.

g) CIRCONSCRIPTION DE N'KONGSAMBA.

1° SUBDIVISION DE M'BANGA. — Plusieurs coups de sonde ont été donnés dans la région au cours de ces deux dernières années. Chez les Bonken Penja, au nord de la subdivision, il n'a été trouvé en 1933 qu'un seul trypanosomé sur 1.410 visités (0,07 p. 100).

Au centre, en 1932, aucun cas chez les Balengs : chez les Abos nord, sur 2.745 examens, 2 cas qui étaient peut-être des cas d'importation.

Au sud, en 1933, chez les Pongos, 42 trypanosomés sur 3.822 visités, soit 1 p. 100, taux sensiblement égal à celui établi par Beauguion en 1929.

La trypanosomiase n'est donc dans cette région que faiblement endémique, assez localisée et sans tendance à l'extension.

Néanmoins, la prospection complète de la tribu Pongo a été décidée pour 1934.

2° Subdivision de N'Kongsamba. Au mois de septembre 1932, Fajadet a fait une tournée dans les villages et chantiers situés le long de la ligne du chemin de fer. Il s'agit là d'une population essentiellement flottante, se louant indifféremment en Cameroun français ou en Cameroun britannique. 50 malades ont été trouvés sur 3.200 individus visités.

En dehors de ces groupements, on ne rencontre dans la population autochtone qu'une très faible endémicité. En 1933 la tribu Bakaka n'a montré que 3 trypanosomés sur 5.599 indigènes visités (0,05 p. 100).

h) CIRCONSCRIPTION DE YABASSI ET RÉGION DE BABIMBI I.

Limitrophe à l'ouest de la circonscription de N'Kongsamba, la région de Yabassi ne présente qu'une morbidité insignifiante. Sur 7.392 indigènes visités par le médecin de la circonscription, en 1932, 2 malades seulement ont été dépistés.

Plus à l'ouest encore, la région Babimbi I se relie à Babimbi II et III que nous avons étudiées plus haut. Aucun cas de trypanosomiase n'y a été découvert en 1933 sur 16.210 Bassas visités.

Résumé.

L'impression qui se dégage de l'ensemble des prospections qui, de 1931 à 1934, ont revu la totalité des régions contaminées est la suivante :

1° Dans les *zones de faible endémicité*, qui formaient la bordure des anciens foyers, nulle part la maladie n'a gagné de terrain. Au contraire, elle a régressé dans des tribus particulièrement exposées, telles que les Sanagas et les Etons-est.

2° Dans les *zones autrefois endémo-épidémiques*, les gains sont considérables :

Le vaste foyer du nord, constitué par les subdivisions de Doumé et de Nanga-Eboko, est réduit à une endémicité faible, pratiquement nulle en de nombreux points; l'activité de la maladie se limite dans cette région à la rive droite du Nyong;

Des deux foyers de l'ouest, celui des Manguissas et des Etons-ouest paraît définitivement éteint; celui de Bafia se trouve réduit à la tribu Yambassa, mais il offre là une résistance tenace;

Le foyer du sud, enfin, constitué par la subdivision de Sang-mélima, est lui aussi à peu près disparu;

3° *Zones épidémiques.* Le foyer de Bertoua est éteint, à part un village, et c'est à peine anticiper que de considérer comme éteint également celui de Batouri. Certes il y persiste encore quelques villages dont les indices de virus circulant sont relativement élevés, mais on a l'impression que la trypanosomiase « *ne tient pas* » dans ces régions et que l'action thérapeutique en aura facilement raison d'ici peu.

Il n'en est pas de même des foyers du Haut Nyong et du cours supérieur du Dja où la maladie, délogée de ses conquêtes, se réfugie, se cramponne et même contre-attaque. Le centre de cette résistance est la circonscription d'Abong-Mbang, chez les Makas de la rive gauche du Nyong, chez les Bikélés du Long-Mafog, et, à Lomié, chez les Badjoués.

Quelque regain d'activité aussi chez les Omengs, les Makas et les Yébékolos d'Akonolinga, pendant, au nord du Nyong des foyers résiduels constatés en pays Bengbis, sur les bords du Dja.

En regard on peut noter la belle amélioration obtenue chez les M'Vélés et les Tsingas de Yaoundé; toutefois, la persistance d'un foyer aux portes mêmes du chef-lieu incite à quelque réserve.

Ces résultats se trouvent schématisés dans la carte ci-contre, dont la comparaison avec celle publiée par Jamot en 1929 dans le *Bulletin de la Société de Pathologie exotique* marque les progrès accomplis.

Considérations sur l'évolution de la trypanosomiase.

Régression rapide, et parfois apparemment spontanée, de la maladie dans la plupart des zones d'extension; légère reviviscence au contraire dans les anciens foyers, tels sont les deux grands faits que cette étude met en évidence.

Nous n'en connaissons pas les raisons et ne pouvons que constater un comportement différent du trypanosome sous l'influence des mêmes médications. Les exemples en sont nombreux; ils ressortent de la lecture de cet exposé et il semble inutile d'y revenir ici. Bornons-nous à rappeler, comme un cas des plus typiques, l'évolution si différente de la maladie dans une même race, les Djems. Ceux d'Abong Mbang furent sauvés par quelques injections de tryparsamide; ceux de Lomié, au contraire, n'ayant bénéficié en aucune façon des ressources de la thérapeutique la plus active et la plus variée, ne durent leur salut qu'à une ségrégation extrêmement sévère.

Sans doute peut-on considérer, et l'exemple des Djems de Lomié tendrait à le prouver, que la réinfection constante est un des facteurs primordiaux qui s'opposent au succès de la thérapeutique. Les foyers du Nyong et du Dja situés dans des régions marécageuses et infestées de glossines ne reconnaissent peut-être pas d'autre cause. Il conviendrait alors, malgré les considérations économiques assez impératives du temps présent, d'envisager l'abandon de ces territoires et la transplantation des tribus en des régions plus hospitalières.

Mais, en dehors de cette raison qui est apparue essentielle dès le début de la prophylaxie antitrypanosomique, et s'est d'ailleurs, par la suite, souvent montrée en défaut, se pose la question de l'efficacité actuelle des arsenicaux.

En fait, tout se passe aujourd'hui dans les vieux foyers et dans certains points de résistance (tribu Yambassa, environs de Yaoundé) comme si les trypanocides avaient perdu de leur efficacité.

C'est au cours de la prospection d'Akonolinga que les médecins prospecteurs signalèrent, pour la première fois, la difficulté de stériliser certains porteurs de germes.

Une enquête, menée par la suite à Ayos, montrait que, sur 47 malades traités à l'orsanine, 38 seulement étaient stérilisés après la troisième injection (80 p. 400).

Le trypoxyl ne donne pas de meilleurs résultats. Un contrôle effectué dans une région dangereuse (Makas du Nyong, subdivision de Doumé) aussitôt après le traitement qui, pour les nouveaux malades en première période, dépistés par rachimèlse, avait comporté douze injections de trypoxyl, montra

que, sur 62 nouveaux trypanosomés au stade lymphatico-sanguin, 16 étaient encore positifs.

Sans insister sur les malades en seconde période traités (après deux injections d'orsanine, dites stérilisantes) à la tryparsamide dont le faible pouvoir trypanocide est connu, notons globalement les résultats de ce contrôle :

Nouveaux malades dépistés.	168
Revus après traitement complet.	155
Stérilisés	124
Pour cent	80

A noter que dans un village à index élevé et dont les habitants venaient d'être atoxylisés préventivement, on a trouvé 3 porteurs de germes sur 1.158 indemnes quelques semaines auparavant, soit 0,26 p. 100. Un autre contrôle dans la banlieue sud-est de Yaoundé a donné des résultats analogues. Sur 159 porteurs de germes ayant reçu douze injections hebdomadaires de trypoxyll à 0,70-0,80 centigrammes, 10 (6,2 p. 100) n'étaient pas stérilisés.

A creuser le problème on reste d'ailleurs encore plus perplexe devant les résultats paradoxaux obtenus dans la même région par les contrôles effectués en cours de traitement :

Porteurs de germes	74
Positifs après 2 injections	3
Positifs après 3 injections	3
Positifs après 4 injections	10
Positifs après 8 injections	12

Ces malades repris au moranyl ou à l'émétique présentèrent encore des trypanosomes.

Il semblerait que les échecs thérapeutiques dussent être d'autant plus nombreux que l'indice de virus circulant est plus élevé, phénomènes corrélatifs indiquant une plus grande résistance du trypanosome. Or le tableau de la page suivante ne vérifie cette conception *a priori* que d'une façon très imparfaite.

D'autre part on observe souvent un capricieux mélange d'agglomérations en hausse et d'autres en régression. Le lait n'est pas nouveau; il avait déjà été vu par Jamot chez les Etons-ouest. « Il est étrange, écrivait-il, que dans un foyer où les conditions épidémiologiques semblent partout identiques

SUBDIVISIONS	VILLAGES	INDEX de virus	NOMBRE de malades traités	NOMBRE d'échecs	POUR CENT
Akonolinga.	Biyem	1,30	8	0	0
	N'dellé	1,73	14	4	28
	Andjam	2,27	7	2	28
Doumé.	Mayos	4,75	8	4	50
	Ankoundou	8,9	56	15	26

et où tous les trypanosomés ont reçu le même traitement, appliqué par les mêmes infirmiers, certains groupes de malades soient presque complètement stériles et d'autres parasités dans de très fortes proportions. » De nouveaux et nombreux exemples en ont été trouvés, en particulier dans la tribu des Makas d'Abong-Mbang où des villages indemnes alternent avec des villages contaminés.

Bien plus, dans le même village, on observe parfois des différences considérables. N'Tollok donne selon les groupements des indices de 5, 8 et de 17,8 p. 100. A Etimbé, on relève 4,3 p. 100 chez le capita et 35,8 p. 100 chez le chef.

Il est impossible d'admettre que la différence d'emplacement des plantations, toujours peu éloignées les unes des autres, puisse influencer de telle façon sur la contamination des indigènes. On peut remarquer d'ailleurs que parmi les nouveaux malades de ces villages se trouvent beaucoup d'enfants et de vieillards qui, d'habitude, restent au village pendant que les adultes vont aux plantations. C'étaient ces derniers qui fournissaient autrefois la majorité des contaminations nouvelles. Epidémie de cases? Peut-être dans quelques cas particuliers, mais cette explication ne saurait s'étendre aux multiples foyers du Nyong et du Dja.

Ces faits semblent un argument sérieux contre l'hypothèse d'une arsénorésistance du trypanosome, hypothèse qui se présente assez naturellement à l'esprit, quand il s'agit d'une région où de grandes quantités d'arsénicaux ont été déversés depuis plusieurs années.

Il est difficile d'admettre que dans la même région, dans la même tribu, dans le même village, et sous l'influence de traitements identiques, certains trypanosomes soient devenus arséno-

résistants, alors que d'autres seraient demeurés sensibles à l'action de l'arsenic. Au surplus, il est fréquent que ces parasites résistent également à l'émétique et au moranyl, comme on l'a signalé plus haut.

Une modalité différente de contagion, moustique ou glossine, ne semble pas non plus pouvoir être invoquée, les expériences de Duke ayant montré que l'évolution métacyclique ne fait pas disparaître les propriétés arsénorésistantes acquises par les parasites.

On reste donc, sans pouvoir trouver d'explication, sur le sentiment de surprise éprouvé devant cette demi-faillite d'une thérapeutique qui donnait jadis de si rapides et de si brillants résultats. Après les chutes verticales des taux de contaminations et de virus déterminées, le plus souvent, par les premiers traitements, on n'assiste plus dans les centres de résistance qu'à des régressions très lentes ou à des reviviscences.

Il est possible d'ailleurs qu'il ne s'agisse là que d'un phénomène épisodique, d'un de ces sursauts de la maladie qui précèdent parfois la régression définitive, ainsi qu'on l'a déjà observé chez quelques tribus.

Néanmoins, ces constatations imposant un redoublement de vigilance, les mesures suivantes ont-elles été prises :

1° Les subdivisions d'Akonolinga, d'Abong Mbang et les zones limitrophes des subdivisions de Doumé et de Lomié ont été déclarées régions contaminées par la maladie du sommeil, ce qui implique la surveillance médicale et administrative prescrite par l'arrêté local du 6 juin 1924.

2° Le service de prophylaxie a été renforcé par la constitution d'une sixième équipe de prospection et l'augmentation du nombre des agents sanitaires, afin de satisfaire à cette obligation, désormais essentielle dans les régions dangereuses, du contrôle des malades après la tournée de traitement. Il importe, en effet, au plus haut point, que cette tournée fasse place nette et ne laisse derrière elle aucun porteur de germes.

PONCTION LOMBAIRE.

Cherchant à profiter des résultats acquis par la mission de prophylaxie qui avait franchi, semblait-il, la première étape de

la lutte antitrypanosomique, celle où devaient être maîtrisés par une action énergique et rapide des foyers épidémiques menaçants, nous avons tenté de faire, à côté de la défense collective, une place modeste encore à la thérapeutique individuelle. De là l'institution de la rachicentèse, qui a été aussi bien accueillie, disons-le en passant, par les indigènes du Cameroun que par ceux de l'A. E. F.

La ponction lombaire a été appliquée aux anciens et aux nouveaux malades dans les conditions suivantes :

a) Anciens malades. La rachicentèse a surtout pour but de diminuer leur nombre, car on ne peut considérer les trypanosomés comme des malades à vie.

Outre la gêne que l'obligation du traitement périodique impose à l'intéressé, elle crée une lourde charge au budget par la consommation, en partie inutile, de grandes quantités du produit coûteux qu'est la tryparsamide. Il faut donc arriver à déclarer le malade guéri, et pour cela il n'est d'autre critère que la ponction lombaire pratiquée quelques années après le dépistage.

L'expérience a montré aux médecins de l'Institut Pasteur de Brazzaville qu'un ancien trypanosomé présentant pendant cinq ans un liquide céphalo-rachidien normal et une circulation périphérique stérile pouvait être considéré comme guéri.

C'est sur ce chiffre que l'on s'est basé pour prescrire que les individus en bon état sanguin et liquidien, cinq ans après la date du dépistage, pouvaient être exemptés de traitement. Cette prescription n'est appliquée naturellement que dans la mesure où il est possible de le faire avec un aussi grand nombre de malades.

En principe, les anciens qui doivent subir la rachicentèse sont choisis parmi les individus en bon état général apparent, à circulation périphérique stérile, et n'ayant jamais fait de rechute sanguine.

En 1932 et 1933, il a été ainsi pratiqué 24.437 rachicentèses dont les résultats globaux sont les suivants :

Liquide céphalo-rachidien normal. . . .	18.449 soit 75,5 p. 100
Liquide céphalo-rachidien altéré. . . .	5.988 soit 24,5 p. 100

Il ne semble pas que l'intensité initiale de l'épidémie exerce une influence sur ces proportions. Si en effet on classe les résultats obtenus selon les grandes zones étudiées plus haut, on n'obtient que des différences insignifiantes :

	LIQUIDE céphalo-rachidien altéré p. 100	LIQUIDE céphalo-rachidien normal p. 100
Zones épidémiques.	23,5	74,5
Zones endémo-épidémiques.	22	78
Zones endémiques.	27,9	72,1

L'étude par tribus confirme, sauf quelques exceptions, ces résultats globaux : des taux de guérison identiques correspondent à des index de morbidité initiale très différents. Deux cantons voisins, de la subdivision de Sangmélina, Akama Mvoto et Bengbis, avaient respectivement des indices de morbidité de 9 et de 27 p. 100, tous deux présentent cependant 52 p. 100 de guérisons. De même, dans la subdivision de Yaoundé, les Banés-nord Nyong et les Mvélés-est présentent le même taux de guérison, 65 p. 100, alors que leurs index de morbidité étaient de 2 et de 55 p. 100.

L'évolution de la maladie n'intervient pas davantage. Dans deux zones autrefois épidémiques, Bertoua et Abong Mbang, dont la première est aujourd'hui en régression marquée et la seconde en légère reviviscence, on trouve des index de guérison presque identiques et d'ailleurs très élevés : 83 et 85 p. 100.

Quant au traitement qui, d'une manière générale, consista comme on sait en une ou plusieurs séries d'atoxyl suivies le plus souvent d'une ou plusieurs séries de tryparsamide, son action, importante au point de vue individuel, n'est ici que d'un moindre intérêt, puisqu'il s'agit de survivants, dont on ignore l'état au moment du dépistage, et parmi lesquels une sélection a été faite en vue du contrôle.

Ce que montre donc la rachicentèse dans ce cas particulier, c'est :

1° Que sur 100 malades dont l'affection remonte à plus de cinq ans, qui ont été régulièrement soignés, qui n'ont pas eu de rechutes sanguines et dont l'état général est très bon, 25 ont des lésions latentes du système nerveux ;

2° Que la virulence qu'on peut supposer au trypanosome d'après la marche de la maladie dans la région ne joue, à distance, aucun rôle dans les pourcentages de guérison.

b) Nouveaux malades : en 1932-1933, il a été pratiqué sur ces malades 2.247 rachicentèses qui ont donné globalement les résultats suivants :

Liquide céphalo-rachidien normal.	800 soit 35,6 p. 100
Liquide céphalo-rachidien altéré	1.447 soit 64,4 p. 100

Dans les régions de faible endémicité, l'atteinte du système nerveux domine nettement :

Liquide céphalo-rachidien normal	488 soit 23,4 p. 100
Liquide céphalo-rachidien altéré	625 soit 76,9 p. 100

L'intervalle assez long entre deux prospections explique facilement cette prépondérance.

Plus intéressante est l'étude de la ponction lombaire dans les régions où la maladie manifeste de l'activité. Comme on pouvait le penser, ce sont elles qui présentent le plus grand nombre de malades en première période, mais il est remarquable de constater que leur nombre n'atteint pas 50 p. 100 et que, par conséquent, la majorité des trypanosomés sont en seconde période :

Liquide céphalo-rachidien normal.	612 soit 42,7 p. 100
Liquide céphalo-rachidien altéré	822 soit 57,3 p. 100

Ces régions étant visitées plus souvent que les zones endémiques, l'évolution nerveuse est donc rapide. Les chiffres suivants mettent ce fait encore mieux en évidence : chez les Banés de la région de Yaoundé, on trouve, au bout de dix mois, 168 secondes périodes sur 285 nouveaux malades, soit 59 p. 100. De même à Abong-Mbang, la dernière prospection découvre, dix mois après la précédente, 69 lésions méningées sur 128 nouveaux malades, soit 54 p. 100.

C'est là, croyons-nous, la première évaluation, sur un nombre important d'indigènes, de la rapidité de l'atteinte nerveuse. Le temps d'apparition en est sensiblement plus court qu'on ne

l'admettait autrefois, et ce fait corrobore l'opinion de Marcel Léger qui tient pour arbitraire la division classique de la maladie du sommeil en « périodes ».

Au total, il a été pratiqué, jusqu'au 1^{er} janvier 1934, 26.823 ponctions lombaires, ce qui donne l'espoir de procéder en quelques années à la classification clinique de tous les trypanosomés avec les conséquences thérapeutiques qui en découlent.

THERAPEUTIQUE.

La thérapeutique appliquée depuis 1932 est conforme aux recommandations de la Commission de la maladie du sommeil (*Bull. Soc. Path. Ex.*, novembre 1931). Elle peut se résumer ainsi :

Nouveaux malades :

a) Liquide céphalo-rachidien normal. Dix injections de trypoxyl (1 à 2 centigrammes par kilogramme, plafond : 1 gramme) ou dix injections d'orsanine (2 à 2 centigr. 5 par kilogramme, plafond : 2 grammes).

b) Liquide céphalo-rachidien altéré. Circulation périphérique parasitée : deux injections d'orsanine, puis douze de tryparsamide; circulation périphérique stérile : tryparsamide d'emblée.

Anciens malades :

a) Non contrôlés par ponction lombaire. Circulation périphérique stérile : douze injections de tryparsamide; circulation périphérique parasitée : trois injections de moranyl (ou émétique en cas de contre-indication), puis tryparsamide.

b) Liquide céphalo-rachidien pathologique. Tous ces malades ayant été choisis parmi ceux à circulation périphérique stérile : douze injections de tryparsamide.

Conclusions.

Sous l'influence des campagnes qui se succèdent régulièrement depuis une huitaine d'années, la maladie du sommeil est en régression générale.

Cette diminution est surtout marquée dans les aires d'extension périphériques qui ont, pour la plupart, fait aujourd'hui retour à un état d'endémicité très faible.

Dans les anciens foyers du Nyong et du Dja, la trypanosomiase résiste et même, en certains endroits, réagit; mais les indices de virus en circulation ne sont plus comparables à ceux de 1926-1928. Alors qu'ils étaient à cette époque de 35 à 45 p. 100 en moyenne, les taux supérieurs à 5 p. 100 sont aujourd'hui exceptionnels, et on considère comme « à surveiller » les villages présentant des index de virus de 2 à 3 p. 100.

Il est impossible de se rendre compte des raisons pour lesquelles la trypanosomiase, dans des conditions de traitement identiques, cède facilement en certaines régions et se défend vigoureusement dans d'autres. Les différences de race, d'habitat, d'abondance des glossines, de virulence de l'agent pathogène interviennent sans doute plus ou moins, mais, en entrant dans le détail, on observe des faits qui rendent encore plus complexe le problème épidémiologique.

D'autre part, la thérapeutique prophylactique semble perdre de son efficacité pour la stérilisation rapide des porteurs de germes, cependant que l'étude, au moyen de la ponction lombaire, d'anciens trypanosomés survivants après cinq ans et choisis parmi ceux en excellent état général, montre que le quart d'entre eux présente des altérations méningées.

Ces constatations imposent la nécessité de serrer de près la question thérapeutique. Le traitement standard a été une nécessité en présence d'une épidémie rapidement envahissante et il a donné, au point de vue prophylactique, de très brillants résultats. Il est resté jusqu'ici le seul procédé applicable en raison de la foule des trypanosomés, des répercussions économiques qu'entraînerait leur acheminement sur un centre de traitement, même pour une période assez courte, et enfin des dépenses considérables qui en résulteraient, mais il devient, semble-t-il, insuffisant, puisque les contrôles indiquent que 20 p. 100 des porteurs de germes ne sont pas stérilisés après la tournée de traitement.

Il importe donc, non seulement de donner, sur l'indication de la ponction lombaire, le médicament qui convient à l'état du malade, mais encore de le prescrire à la dose limite tolérable (détermination du poids par pesée) et surtout de contrôler les résultats du traitement aussitôt après son achèvement, tant par examen du sang que du liquide céphalo-rachidien. Selon le

nombre des malades encore positifs, deux solutions peuvent alors intervenir : nouvelle tournée de traitement ou envoi dans une formation sanitaire.

Ces quelques considérations indiquent que le service de prophylaxie a encore à jouer au Cameroun un rôle extrêmement important ; la phrase par laquelle concluait Jamot est toujours de circonstance : les gains sont considérables, mais la lutte n'est pas finie.

Le Gérant : G. MASSON.